



Synthèse d'hétérocycles azotés et oxygénés par catalyse acide et oxydation aodique.

J. Moreau

► To cite this version:

J. Moreau. Synthèse d'hétérocycles azotés et oxygénés par catalyse acide et oxydation aodique.. Catalyse. Université de Rennes 1, 2009. Français. NNT : . tel-00496342

HAL Id: tel-00496342

<https://theses.hal.science/tel-00496342>

Submitted on 30 Jun 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Science de la Matière

présentée par

Julie Moreau

préparée à l'unité de recherche U.M.R. 6226
Equipe Catalyse et Organométalliques
Sciences Chimiques de Rennes (Université de Rennes1)
U.F.R. Structure et Propriétés de la Matière (S.P.M.)

**Synthèse de
systèmes
hétérocycliques
oxygénés et azotés
par catalyse acide et
oxydation anodique**

**Thèse soutenue à Rennes
le 23 Octobre 2009**

devant le jury composé de :

Jean-François CARPENTIER

Professeur, Rennes / *président*

Louis FENSTERBANK

Professeur, Paris VI / *rapporteur*

Vincent LEVACHER

Directeur de Recherche, Rouen / *rapporteur*

Pierre VAN DE WEGHE

Professeur, Rennes / *examineur*

Jean-Pierre HURVOIS

Professeur, Rennes / *examineur*

Jean-Luc RENAUD

Professeur, Caen / *directeur de thèse*

L'ensemble de ces travaux de thèse a été réalisé au laboratoire *Catalyse et Organométalliques*, UMR 6226 de l'Université de Rennes 1, dirigé par Christian Bruneau. Je tiens donc tout d'abord à le remercier pour m'avoir accueillie au sein de son groupe.

J'aimerais également remercier Jean-Luc Renaud, professeur à l'Université de Caen, qui m'a dirigée et suivie au cours de ces trois années, pour sa bonne humeur, son enthousiasme, et pour toute la confiance qu'il m'a accordée à de nombreuses reprises. Même si la distance géographique a rendu ces rapports plus rares, ils n'en sont pas devenus moins sympatiques!

Je voudrais également adresser mes très sincères remerciements au professeur Jean-Pierre Hurvois, tout d'abord pour nos conversations scientifiques qui m'ont énormément appris, pour sa grande disponibilité au jour le jour et pour la confiance qu'il a pu m'accorder au cours de ce projet. Enfin, merci pour le temps octroyé à ce manuscrit, pour ce côté "perfectionniste" qui a au final beaucoup amélioré ce travail!

Je souhaite également remercier le professeur Dieter Vogt de l'Université de Eindhoven aux Pays-Bas pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire pendant trois mois, le docteur Erick Abbenhuis avec qui j'ai pu agréablement échanger au cours de ce stage, sans oublier l'ensemble des doctorants et étudiants que ce fut un plaisir de rencontrer! Merci également à Ton pour ces analyses GC et HPLC....!

Je souhaite également adresser mes remerciements à Messieurs Sourisak Sinbandhit et Philippe Jehan du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest pour leur aide précieuse en matière d'analyse spectroscopiques, ainsi que Thierry Roisnel du laboratoire de physique cristalline pour la détermination des structures par diffraction des rayons X.

J'exprime ensuite tous mes remerciements à Messieurs Louis Fensterbank, professeur à l'Université Pierre et Marie Curie à Paris, et Vincent Levacher, directeur de recherche à l'Université de Rouen pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail de thèse.

Je tiens à remercier sincèrement Messieurs Jean-François Carpentier, professeur à l'Université de Rennes, et Pierre Van de Weghe, professeur à la faculté de pharmacie de Rennes 1 pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'examiner ce travail

Je souhaite également adresser toute ma sympathie aux étudiants avec qui j'ai eu le plaisir de travailler temporairement sur différents projets de cette thèse, à savoir Claudie, Hilde et Jessika. Un grand merci à Saurabh, pour sa bonne humeur et l'ambiance joyeuse mise au laboratoire, et également à la gentille Fadila, toujours prête à me rendre service et avec qui ce fut un plaisir de travailler.

Et pour terminer, merci à ceux et celles que j'ai pu rencontrer au cours de ces trois années (qui se reconnaîtront) et avec qui j'ai vraiment passé de bons moments...

SOMMAIRE

Abréviations.....	7
Notes liminaires.	9
Introduction Générale.....	11

Chapitre 1. Rappels bibliographiques : Propriétés et Synthèses Innovantes des 1,4-Dihydropyridines.

INTRODUCTION	17
I. PROPRIETES CHIMIQUES ET REACTIVITE DES 1,4-DIHYDROPYRIDINES	18
1. Généralités	18
2. Propriétés électrochimiques des 1,4-dihydropyridines	19
▪ 2.1. Oxydation du noyau dihydropyridine.....	19
▪ 2.2. Propriétés réductrices des 1,4-dihydropyridines	21
3. Propriétés chimiques et réactivité de la fonction énamine des 1,4-dihydropyridines.....	25
▪ 3.1. Oxydation chimique via l'utilisation de dioxiranes.....	26
▪ 3.2. Halogénéation en position β de l'azote	27
▪ 3.3. Cycloadditions	28
▪ 3.4. Hydrogénation sélective pour la synthèse de tétrahydropyridines et pipéridines substituées.....	29
II. SYNTHÈSE DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES RACÉMIQUES: RECENTES APPROCHES EN CATALYSE.	31
1. Généralités.	31
2. Catalyse à l'aide d'acides de Lewis.....	31
▪ 2.1. Catalyse en présence de perchlorates.	31
▪ 2.2. Catalyse en présence d'acides boroniques et liquides ioniques.....	32
▪ 2.3. Catalyse en présence de dérivés du Cérium.	33
▪ 2.4. Catalyse en présence de dérivés silylés.....	34
▪ 2.5. Catalyse en présence de dérivés iodés.....	35
3. Catalyse à l'aide d'acides de Brønsted.	36
▪ 3.1. Catalyse en présence d'hydrogénosulfate d'ammonium.	36
▪ 3.2. Catalyse en présence d'acide acétique.	37
▪ 3.3. Catalyse en présence de L-Proline.	37
▪ 3.4. Catalyse en présence d'acides sulfoniques.....	38
III. SYNTHÈSE DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES OPTIQUEMENT ACTIVES.	40
1. Différentiation énantiosélective par catalyse enzymatique.	40
2. Synthèses diastéréosélectives de 1,4-dihydropyridines.	42
▪ 2.1. Cyclisations diastéréosélectives.	42
▪ 2.2. Réduction sélective de pyridines ou sels de pyridinium.....	45

3.	<i>Synthèse de 1,4-dihydropyridines par catalyse énantiosélective</i>	47
▪	3.1. En présence d'acides phosphoriques chiraux.	47
▪	3.2. En présence de L-proline	48
CONCLUSION		51
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		53

Chapitre 2. Synthèse racémique de 1,4-dihydropyridines non symétriques par catalyse acide.

INTRODUCTION		65
I. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS B-ENAMINOESTERS PAR ACTIVATION ACIDE DE LEWIS.		66
1.	<i>Rappels bibliographiques</i>	66
2.	<i>Synthèse de β-énaminoesters par catalyse acide de Lewis</i>	67
II. SYNTHÈSE DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES NON SYMÉTRIQUES CATALYSEE A L' AIDE D' ACIDES DE LEWIS.		69
1.	<i>Etudes préliminaires</i>	69
2.	<i>Résultats : Etude et optimisation</i>	70
▪	2.1. Influence du catalyseur.	70
▪	2.2. Influence du solvant et du desséchant.	72
▪	2.3. Influence de la charge du catalyseur.	73
3.	<i>Résultats : Exemplification</i>	73
4.	<i>Développement d'une approche séquentielle</i>	76
III. SYNTHÈSE DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES CATALYSEE A L' AIDE DE POLYSILSESQUIOXANES METALLIQUES.		78
1.	<i>Généralités</i>	78
▪	1.1. Description structurale des polysilsesquioxanes.	78
▪	1.2. La "nanotechnologie POSS" : Applications en catalyse	80
2.	<i>Résultats</i>	81
▪	2.1. Criblage général	81
▪	2.2. Cinétique de la réaction.....	83
▪	2.3. Etude complémentaire.....	84
IV. SYNTHÈSE DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES NON SYMÉTRIQUES CATALYSEE A L' AIDE D' ACIDES DE BRØNSTED.		85
1.	<i>Généralités</i>	85
2.	<i>Synthèse et réactivité des acides phosphoriques 39a et 39b</i>	85
3.	<i>Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir d'énaminoesters benzyliques</i>	87
▪	3.1. Réactivité d'aldéhydes aromatiques encombrés.....	89
4.	<i>Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir de l'énaminoester 7</i>	91
5.	<i>Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir d'énaminoesters benzéniques</i>	91
CONCLUSION		93
EXPERIMENTAL SECTION		95
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		117

Chapitre 3. Synthèse de 1,4-dihydropyridines optiquement enrichies par catalyse asymétrique.

INTRODUCTION	127
I. SYNTHÈSE DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES OPTIQUEMENT ENRICHIES PAR ACTIVATION ACIDE DE LEWIS.....	128
1. Généralités	128
2. Catalyse à l'aide de Pybox chirales	129
II. SYNTHÈSE DE 1,4-DIHYDROPYRIDINES OPTIQUEMENT ENRICHIES PAR ACTIVATION ACIDE DE BRONSTED : UTILISATION D'ACIDES PHOSPHORIQUES CHIRAUX	131
1. Les acides phosphoriques en catalyse : Rappels bibliographiques.....	131
▪ 1.1. L'organocatalyse asymétrique.....	131
▪ 1.2. Les acides phosphoriques chiraux.....	132
▪ 1.3. Activation de fonctions imines.....	135
▪ 1.4. Activation de fonctions carbonyles	138
2. Synthèse d'acides phosphoriques dérivés du BINOL optiquement actif	141
3. Synthèse énantiosélective de 1,4-dihydropyridines - Résultats	143
▪ 3.1. Synthèse de 1,4-dihydropyridines aromatiques.....	143
▪ 3.2. Etude électrochimique.....	145
▪ 3.3. Synthèse de 1,4-dihydropyridines aliphatiques.....	147
4. Synthèse de nouveaux catalyseurs chiraux plus encombrés.....	148
▪ 4.1. Synthèse des catalyseurs 91 et 90	148
▪ 4.2. Synthèse du catalyseur hydrogéné 97	150
5. Utilisation des catalyseurs (S)- 91 , (S)- 92 et (S)- 97 pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines.....	152
▪ 5.1. Synthèse de la dihydropyridine 30	152
▪ 5.2. Application à la synthèse de diverses 1,4-dihydropyridines.....	152
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	155
EXPERIMENTAL SECTION	159
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	179

Chapitre 4. Synthèses de dihydro-2H-chroménones et tétrahydroquinolinones par organocatalyse acide.

INTRODUCTION	187
I. NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX 2H-PYRANES OU 2H-CHROMENONES PAR CATALYSE ACIDE	191
1. Les 2H-pyranes et 2H-chroménones : Rappels bibliographiques.....	190
2. Synthèse de dihydro-2H-chroménones à partir de la dimédone : résultats.....	194
▪ 2.1. Rôle effectif des acides phosphoriques	194
▪ 2.2. Extension à différents aldéhydes α,β -insaturés.....	195
3. Extension à différentes 1,3-dicétones cycliques.	199
II. APPROCHE ENANTIOSELECTIVE.....	202

III. HYDROGENATION DES DIHYDRO-2H-CHROMENONES.	204
1. <i>Hydrogénation ménagée de chroménones</i>	204
2. <i>Hydrogénation totale de chroménones</i>	205
IV. ETUDE MECANISTIQUE.	206
1. <i>Mécanisme proposé pour la formation des dihydro-2H-chroménones</i>	206
2. <i>β-dicétones cycliques et acycliques : Comparaison de la régiosélectivité</i>	208
V. EXTENSION AUX SYSTEMES AZOTES, VERS LA SYNTHÈSE DE TETRAHYDROQUINOLINONES.	210
1. <i>Généralités</i>	210
2. <i>Synthèse de 1H-tétrahydroquinolinones</i>	211
▪ 2.1. Optimisation des conditions de réaction.....	211
▪ 2.2. Tests de catalyse énantiosélective.	212
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	214
PARTIE EXPERIMENTALE	217
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	237

Chapitre 5. Synthèse de tétrahydroisoquinoléines chirales naturelles par oxydation anodique.

INTRODUCTION	245
I. SYNTHÈSE DE LA (S)-(-)-CRISPINE A.....	246
1. <i>Rappels bibliographiques : Synthèse de la Crispine A</i>	247
▪ 1.1. Synthèse racémique.....	247
▪ 1.2. Synthèse énantiosélective.....	248
2. <i>Approche proposée</i>	252
II. GENERALITE SUR LES α -AMINONITRILES.	253
1. <i>Synthèse par voie chimique</i>	254
2. <i>Synthèse par voie électrochimique</i>	255
III. SYNTHÈSE TOTALE DE LA (S)-(-)-CRISPINE A : RESULTATS.....	257
1. <i>Synthèse de l'α-aminonitrile intermédiaire 1</i>	257
▪ 1.1. Synthèse du précurseur isoquinoline 6.	257
▪ 1.2. Rappels sur l'oxydation anodique de diméthoxy-isoquinolines.	258
▪ 1.3. Résultats et discussion.	260
▪ 1.4. Synthèse de l' α -aminonitrile (S)-(+)-1.....	263
2. <i>Alkylation et formation du cycle tétrahydropyrrole</i>	267
▪ 2.1. Synthèse des agents alkylant 15 et 16.	267
▪ 2.2. Séquence Alkylation/Réduction.	268
▪ 2.3. Séquence Déprotection/Cyclisation.	270
▪ 2.4. Détermination des excès énantiomériques.	274
▪ 2.5. Résolution cinétique et détermination de la configuration absolue de la (-)-Crispine A.	275
▪ 2.6. Synthèse racémique et résolution cinétique totale.....	277
IV. SYNTHÈSE DE LA (R)-(-)-BERNUMICINE.	279

1.	<i>Synthèse de l'α-aminonitrile intermédiaire 45</i>	280
▪	1.1. Synthèse du précurseur isoquinoline 44.....	280
▪	1.2. Cyanation anodique de l'isoquinoline (R)-(-)-44.....	282
2.	<i>Séquence Alkylation/Réduction</i>	284
3.	<i>Séquence Déprotection / N-Alkylation.</i>	285
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	289
	PARTIE EXPERIMENTALE	291
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	317
	Conclusion Générale	321

Abréviations

AcOH: acide acétique
acac : acétylacétonate
APTS : acide *para*-toluènesulfonique
Ar : aryle
BINOL : 1,1'-Bi-2-naphthol
Bmim : 1-*n*-Butyl-3-methylimidazolium
Bn : benzyle
***n*-Bu** : *n*-butyle
***t*-Bu** : *tert*-butyle
Bz : benzoyle
Cat. : Catalyseur
CAN : Nitrate de cérium et d'ammonium
CCM : chromatographie sur couche mince
CPG : chromatographie en phase gazeuse
CVD : Cardiovascular diseases
Cy : cyclohexyle
Dibal-H : hydrure de diisobutylaluminium
DBU : Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecane
DCM : dichlorométhane
DDP : diphényle phosphate
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DHP : dihydropyridine
DIPA diisopropylamine
DME : diméthoxyéthane
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
ed : excès diastéréomérique
ee : excès énantiomérique
 ΔE : différence de potentiel
ECS : électrode au calomel saturé
eq. : équivalent

Et : éthyle
Et₂O : diéthyléther
EtOAc : acétate d'éthyle
EtOH : éthanol
F : Faraday
GC : Chromatographie en phase gazeuse
HPLC : chromatographie liquide haute pression
IBX : acide 2-iodoxybenzoïque
IPE : éther isopropylique
LDA : diisopropylamidure de lithium
Me : méthyle
Mes : mésityle
MeCN : acétonitrile
MOM : méthoxyméthyle
MS : Molecular sieves
NBS : *N*-bromosuccinimide
ox : oxydation
Pd/C : Palladium sur charbon
Ph : phényle
POSS : polysilsesquioxane
i-PrAc : acétate d'isopropyle
RMN : résonance magnétique nucléaire
t.a. : température ambiante
TADDOL : *t*- α,α -(Diméthyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(diphénylméthanol)
TBAHS : hydrogénosulfate de téra-butylammonium
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyrane
TMEDA : tétraméthyléthylènediamine
TMS : triméthylsilyle
TMSI : iodure de triméthyle silyle
TMSCl : chlorure de triméthyle silyle
TsOH : acide para-toluène sulfonique
V : Volts

Note liminaire

Ce manuscrit de thèse couvre deux thématiques différentes et est réparti en cinq chapitres, possédant chacun leur propre partie expérimentale. La numérotation des molécules est totalement indépendante pour chaque chapitre, mis à part pour les chapitres 2 et 3 qui décrivent le même type de molécules. Les références bibliographiques sont mentionnées à la fin de chaque chapitre.

Une partie de ces travaux a fait l'objet de quatre publications dans des journaux scientifiques internationaux, ainsi que d'une revue :

- J. Moreau, C. Hubert, A. Duboc, J-P. Hurvois, J-L. Renaud *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8647. "Synthesis of Functional 1,4-Dihydropyridines Catalyzed by Metal-Free Brønsted Acids."
- C. Hubert, J. Moreau, J. Batany, A. Duboc, J-P Hurvois, J-L Renaud *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 40. "Synthesis of 2*H*-Pyrans Catalyzed by Metal-Free Brønsted Acids via a formal [3+3] cycloaddition."
- S. Shahane, F. Louafi, J. Moreau, J-P. Hurvois, J-L. Renaud and T. Roisnel *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 27, 4622. "Synthesis of Alkaloids of *Galipea officinalis* by Alkylation of an α -Aminonitrile"
- J. Moreau, J.-P. Hurvois, M. D. Mbaye, J.-L. Renaud *Targets in Heterocyclic Systems, Chemistry and Properties*, vol. 12, Eds. O. Attanasi and D. Stinelli, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009**. "Recent Developments in Synthesis of Dihydropyridines and Dihydropyrimidines"
- J. Moreau, C. Hubert, J. Batany, L. Toupet, T. Roisnel, J.-P. Hurvois, J.-L. Renaud *J. Org. Chem.* **2009**, accepté. "Metal-free Brønsted acids catalyzed formal [3+3] Annulation : Straightforward synthesis of Dihydro-2*H*-chromenones and Tetrahydroquinolinones."

Introduction générale

Découvert par le chimiste suédois Scheele en 1769, l'acide tartrique est un acide dicarboxylique naturel bien connu des chimistes organiciens. Sa structure présente deux stéréocentres possédant des profils de substitution identiques. Il existe donc sous la forme d'une paire de deux énantiomères, et d'une forme méso (Schéma 1). D'après les lois de la chiralité, les deux énantiomères possèdent donc des propriétés physiques identiques mais provoquent une rotation du plan de la lumière polarisée dans des directions opposées. Quant au composé méso, il présente des propriétés physiques et chimiques différentes de celles de ses deux diastéréomères chiraux.

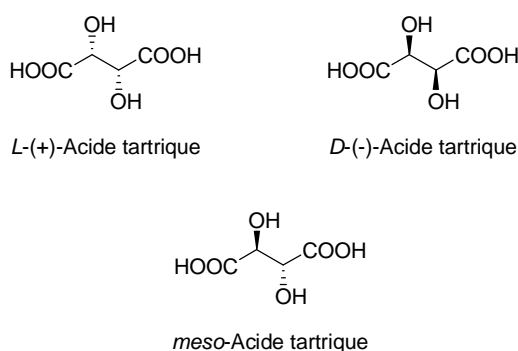


Schéma 1. Différentes formes de l'acide tartrique.

L'énantiomère dextrogyre L-(+) de l'acide tartrique (déviant le plan de polarisation dans le sens positif), est largement répandu dans la nature, principalement dans diverses variétés de fruits notamment le raisin. L'énantiomère lévogyre ainsi que le composé méso sont quant à eux relativement rares à l'état naturel.

L'intérêt de cette molécule tient particulièrement de son contexte historique, puisque c'est en découvrant et en séparant les énantiomères *D* et *L* de l'acide tartrique, que Louis Pasteur découvrit en 1848 la notion de chiralité.¹ S'en suivent alors les travaux du chimiste français Joseph Le Bel et de son confrère hollandais Jacobus Van't Hoff² en 1874, qui expliquèrent ce phénomène simultanément mais indépendamment, par la théorie du carbone asymétrique.³

La chiralité fut ensuite reconnue comme étant un facteur primordial en biologie. En effet, de nombreuses molécules constituant les organismes vivants présentent au moins un centre chiral. Généralement, un seul des énantiomères d'une biomolécule existe dans la nature. Les acides aminés par exemple, qui sont les briques élémentaires constituant les protéines, sont

toujours de chiralité *L* ou encore la testostérone, hormone mâle, ne possède qu'une seule forme énantiomère biologiquement active. L'origine remarquable de la pureté optique de ces biomolécules est actuellement une énigme pour la science, et laisse place à de nombreuses théories quant à l'apparition de la chiralité sur Terre.⁴

Progressivement, la stéréochimie va donc occuper une place centrale dans la chimie moderne, et dans la synthèse d'objets moléculaires complexes notamment dans l'industrie pharmaceutique. En effet, le concept de pureté, permettant de désigner un médicament optiquement pur, a pris tout son sens pour la pharmacologie et l'industrie pharmaceutique depuis le célèbre exemple du thalidomide, prescrit vers la fin des années 50 aux femmes enceintes, et entraînant de multiples malformations chez les nouveaux-nés.⁵ Il était en effet ordonné comme sédatif, sans savoir que l'énantiomère *S* se révélerait être hautement tératogène. Nous pouvons également citer l'exemple de la ketamine (Ketalar) qui est un anesthésique sous sa forme *S*, et un excitant sous sa forme *R* pouvant en plus entraîner des troubles psychiques, ou encore la terfénadine (Teldane), un antihistaminique qui, commercialisé sous sa forme racémique engendre effets secondaires et vertiges, tandis que l'énantiomère *S* pur ne produit pas ces désagréments.

A cause de telles constatations, la FDA (Food and Drug Administration, aux Etats-Unis) a reconsidéré ses critères de commercialisation de médicaments chiraux, et a imposé aux firmes pharmaceutiques la production d'énantiomères isolés dans la mesure du possible. La mise au point de méthodes de synthèse énantiosélectives efficaces est donc très vite devenue une nécessité scientifique et économique.

Il existe à ce jour quatre techniques générales permettant l'obtention de composés énantiopurs :

- L'utilisation de **fragments chiraux d'origine naturelle** transférant leur chiralité, comme les aminoacides, aminoalcools, terpènes, ou encore les sucres issus du *pool chiral*.
- L'utilisation de **biotechnologies**, reposant notamment sur des transformations énantiosélectives enzymatiques ou microbiennes.
- La **séparation d'énantiomères** par dédoublement ou résolution. La cristallisation d'adduits diastéréomères étant encore utilisée dans plus de 50% des synthèses de médicaments énantiopurs. Toutefois, cette méthode réduit incontestablement les rendements de production à 50% si l'énantiomère indésirable ne peut pas être recyclé.
- Et enfin, la synthèse **asymétrique** reposant sur l'action d'un **auxiliaire chiral**, engendrant une diastéréo différenciation à un stade quelconque du procédé. Cet agent chiral

recupérable et donc recyclable, est alors lié soit au réactif, soit au substrat dont il doit pouvoir être séparé à terme par une réaction simple. L'utilisation de cette méthode en version catalytique est incontestablement celle présentant le plus grand intérêt. Elle permet en effet de n'utiliser l'auxiliaire chirale, souvent coûteux, qu'avec de faibles quantités, pour produire des composés optiquement actifs à très haute valeur ajoutée.⁶

Les travaux de recherche qui ont constitué cette thèse sont en lien avec cette dernière méthode, puisqu'il a été question de mettre au point, *via* une stratégie catalytique, une voie de synthèse simple et rapide de divers hétérocycles azotés et oxygénés possédant des activités biologiques potentielles.

Ce manuscrit se divisera donc en cinq parties. L'objectif du premier chapitre sera tout d'abord d'illustrer les différentes propriétés et particularités conférées aux 1,4-dihydropyridines polysubstituées, des hétérocycles azotés insaturés justifiant d'un grand intérêt auprès des chimistes organiciens. Sans prétendre à l'exhaustivité, nous aborderons ensuite leurs différentes méthodes de synthèse en série racémique puis en série énantio pure décrites à ce jour

Le second chapitre présentera ensuite nos travaux portant sur la synthèse racémique de 1,4-dihydropyridines non symétriques, moins courantes, par voie catalytique. Après la description de la synthèse des intermédiaires clé, nous décrirons les approches réalisées à partir de catalyseurs de types acide de Lewis et acide de Brønsted.

L'accès à ces mêmes molécules *via* l'utilisation de catalyseurs chiraux sera abordé dans un troisième chapitre, où l'accent sera mis plus particulièrement sur l'organocatalyse énantiosélective.

Dans un quatrième chapitre, nous discuterons ensuite de l'extension de cette voie de synthèse à des substrats oxygénés et azotés cycliques, conduisant à des hétérocycliques bicycliques polysubstitués.

De manière indépendante, le cinquième chapitre portera enfin sur la synthèse énantio pure de deux tétrahydro-isoquinolines naturelles, la (–)-Crispine A et la (–)-Bernumicine. Cette étude, ne mettant pas en jeu un processus de catalyse énantiosélective, est basée sur l'utilisation d'une séquence alkylation/ réduction stéréocontrôlée mise au point au laboratoire,

dont le principe de base repose sur la formation d' α -aminonitriles cycliques par oxydation électrochimique.

Références

¹ C. Gros, G. Bonni *L'actualité Chimique* **1995**, 3, 9.

² a) R. Robinson *Tetrahedron* **1974**, 12, 1477. b) F. G. Riddell, M. J. T. Robinson *Tetrahedron* **1974**, 13, 2001.

³ J. Jacques *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 5.

⁴ a) M. Gardner *The Ambidexterous Universe: Mirror Asymmetry and Time-Resolved Worlds*, 2nd Ed; Charles Scribner's Sons: New York **1979**. b) *Chirality: From Weak Bosons to the alpha Helix*; R. Janoschek, Ed.; Springer: New York, **1991**.

⁵ H. Kagan : La catalyse asymétrique, *Pour la Science* **1992**, 172, 42.

⁶ Catalyse asymétrique : a) R. Noyori *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: New-York **1994**, 1. b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto *Comprehensive Asymmetric Catalysis III*, Ed. Springer: New-York, **1999**. c) I. Ojima *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed, Ed. Wiley: New-York, **2000**. d) B. M. Trost *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5348.

Chapitre 1

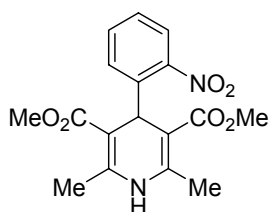
Rappels bibliographiques : Propriétés et Synthèses Innovantes des 1,4- Dihydropyridines.

Introduction

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, les maladies cardiovasculaires (CVD) constituent chez l'homme la première cause de mortalité, touchant chaque année de plus en plus de victimes. Le nombre de décès imputables à une CVD est estimé à 17,5 millions pour l'année 2005, soit 30% de la mortalité mondiale. Ces maladies se manifestent par l'apparition de différents troubles circulatoires dont l'expression la plus courante est l'affection coronarienne qui est responsable de l'angine de poitrine, ou encore l'infarctus du myocarde. D'ici 2015, le nombre de personnes victimes de CVD sera porté à environ 20 millions.

Les inhibiteurs calciques sont des médicaments qui possèdent la capacité d'inhiber l'entrée du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et vasculaires par blocage de canaux calciques voltages dépendants. En limitant l'entrée du calcium dans ces cellules, ces molécules diminuent les résistances périphériques vasculaires en abaissant la pression artérielle, ce qui en fait de très bons candidats pour le traitement des CVD.¹⁻¹¹

Parmi ces inhibiteurs, les 1,4-dihydropyridines sont les plus étudiées et les plus efficaces. Le chef de file de cette classe thérapeutique est la nifédipine (ADALATE®), une dihydropyridine symétrique possédant deux esters méthyliques en position C-3 et C-5 ainsi qu'un groupement *o*-nitrophényle en position C-4 (Figure 1). Elle fut synthétisée pour la première fois par Arthur Hantzsch et introduite en thérapie une centaine d'années plus tard par la firme pharmaceutique Bayer.¹²⁻¹³ Diverses modifications structurales de la Nifédipine ont donné naissance à un nombre important de 1,4-dihydropyridines, aujourd'hui utilisées comme anti hypertenseurs.¹⁴⁻¹⁵



Nifédipine

Figure 1. Structure de la Nifédipine.

I. Propriétés chimiques et réactivité des 1,4-dihydropyridines

1. Généralités

Les premières 1,4-dihydropyridines (ou esters de Hantzsch) ont été synthétisées en 1882 par l'allemand Arthur Rudolf Hantzsch, par chauffage au reflux dans l'éthanol de deux moles de β -cétoesters en présence d'une mole d'acétaldéhyde et d'ammoniaque (Schéma 1).¹⁶

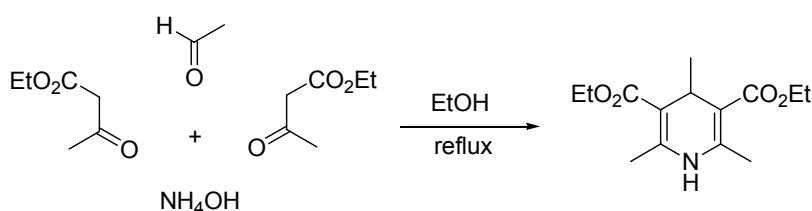


Schéma 1. Synthèse de la première 1,4-dihydropyridine de Hantzsch.

Dès lors, cette stratégie de synthèse, que l'on classe actuellement dans les réactions multicomposants, a permis l'obtention de nombreuses 1,4-dihydropyridines symétriques par simple variation des aldéhydes et des composés 1,3-dicarbonylés de départ.¹⁷

A l'heure actuelle de nouvelles méthodologies de synthèse de 1,4-dihydropyridines sont apparues et continuent de susciter un certain engouement auprès des chimistes organiciens, comme l'atteste le nombre de publications correspondantes parues au cours de ces dix dernières années. Parmi ces méthodes, on peut citer la réduction de pyridines ou de sels de pyridiniums par des métaux,¹⁸ des dérivés lithiés¹⁹ ou borés,²⁰ l'addition nucléophile sur des noyaux pyridiniques par des dérivés organométalliques,²¹ ou encore, certaines réactions utilisant des réarrangements, des fragmentations ou des cycloadditions.²²

Ces différentes voies de synthèse ainsi que les propriétés pharmacologiques des 1,4-dihydropyridines ont fait l'objet de plusieurs revues,²³⁻²⁴⁻²⁵ dont la plus récente a été publiée en 2002 par Rodolfo Lavilla.²⁶

Outre ces aspects pharmacologiques et synthétiques, il nous a tout d'abord semblé intéressant de revenir sur les propriétés propres au noyau 1,4-dihydropyridine.

2. Propriétés électrochimiques des 1,4-dihydropyridines

2.1. *Oxydation du noyau dihydropyridine*

L'oxydation du noyau 1,4-dihydropyridine a très tôt été utilisée avec succès pour la synthèse de pyridines fonctionnalisées difficilement accessibles. Cette réaction a également servi de modèle pour tester de nombreux systèmes oxydants chimiques ou électrochimiques. Lorsqu'un atome d'hydrogène est présent en position C-4 du noyau dihydropyridine, la première étape consiste en l'abstraction d'un électron pour conduire à un radical cation. Ce dernier évolue ensuite rapidement par perte du proton en C-4 pour produire un radical neutre, qui évolue vers la pyridine correspondante par perte d'un proton et d'un second électron (Schéma 2). La réaction consomme ainsi 2 moles d'électrons (ou 2 Faraday) par mole de substrat.

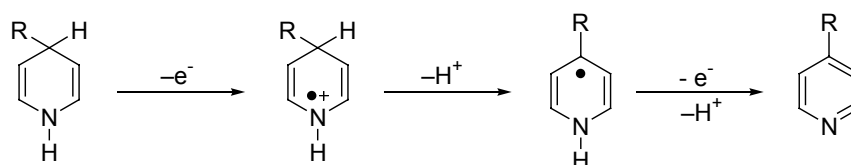


Schéma 2. *Oxydation d'une 1,4-dihydropyridine en pyridine correspondante.*

Naturellement, en fonction de la nature du groupement R^1 porté par l'atome d'azote, cette réaction conduit à des composés différents. Lorsque R^1 est un groupement alkyle, on obtient l'ion pyridinium correspondant, alors que lorsque R^1 est un proton ou un groupement acyle, on obtient une pyridine, par formation d'un ion acylium intermédiaire (Figure 2).

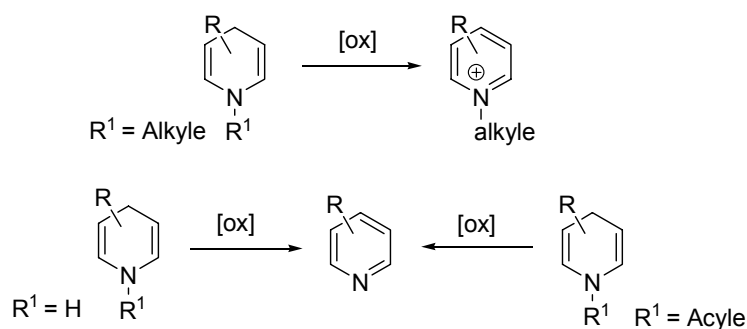


Figure 2. *Synthèse de pyridines et pyridiniums par oxydation.*

On retrouve dans la littérature de nombreuses conditions réactionnelles permettant de réaliser de telles oxydations. Nous nous sommes principalement intéressés ici à celles pouvant interférer avec une approche par voie catalytique, semblable à celle qui sera développée dans le second chapitre de ce mémoire.

L'oxydation par voie catalytique de 1,4-dihydropyridines peut être réalisée par action de RuCl_3 (5% molaire) dans l'acide acétique en présence d'oxygène moléculaire.²⁷ La réaction débute par un échange redox entre la 1,4-dihydropyridine et l'espèce Ru(III) pour former respectivement du Ru(II) et le radical cation. Après la perte d'un proton permettant de produire le radical neutre, un second électron est transféré vers le Ru(III) pour former la pyridine. L'oxygène moléculaire intervient au cours du processus catalytique pour oxyder le Ru(II) en Ru(III) et régénérer ainsi l'espèce oxydante par formation de radicaux hydroperoxide mais aussi par formation probable de peroxyde d'hydrogène (Schéma 3). On notera que la réaction procède par transfert monoélectronique mais correspond à un processus global à deux Faraday par mole.

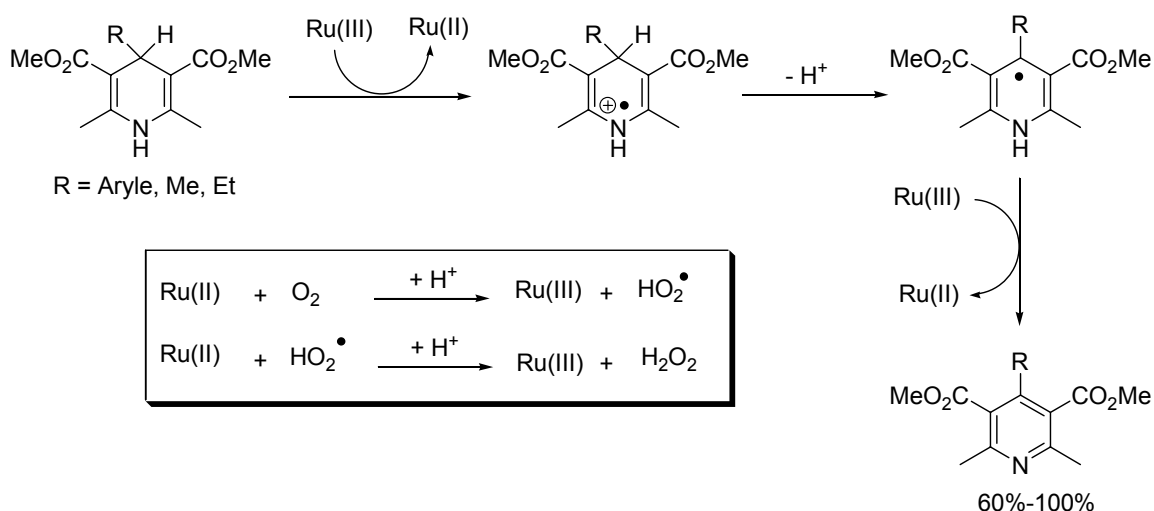


Schéma 3. Oxydation de 1,4-DHPs en présence de RuCl_3 .

De la même manière, d'autres sels métalliques comme $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$,²⁸ $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$,²⁹ ou $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ³⁰ ont été utilisés pour réaliser le même type d'oxydation par voie catalytique.³¹

Ces oxydations peuvent également être réalisées *via* l'utilisation de molécules apparentées au système quinone/hydroquinone. En 2001, le groupe de Wallace a montré qu'il était possible d'oxyder des 1,4-dihydropyridines en présence de DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-

1,4-benzoquinone) avec de bons rendements.³² Il a également été noté une réactivité différente entre les isomères 1,4- et les isomères 1,2-dihydro pour lesquels on n'observe pas la formation du produit d'oxydation attendu (Schéma 4). Ce phénomène peut s'expliquer par la formation préférentielle d'un complexe de transfert de charge entre la DDQ et la 1,4-dihydropyridine. Ces propriétés particulières ont ainsi été utilisées comme une élégante méthode de séparation de mélange 1,2- et 1,4-dihydropyridines. Ces mêmes auteurs ont également montré qu'une condensation de Diels-Alder³³ se produisait entre les 1,2-dihydropyridines et le DDQ.

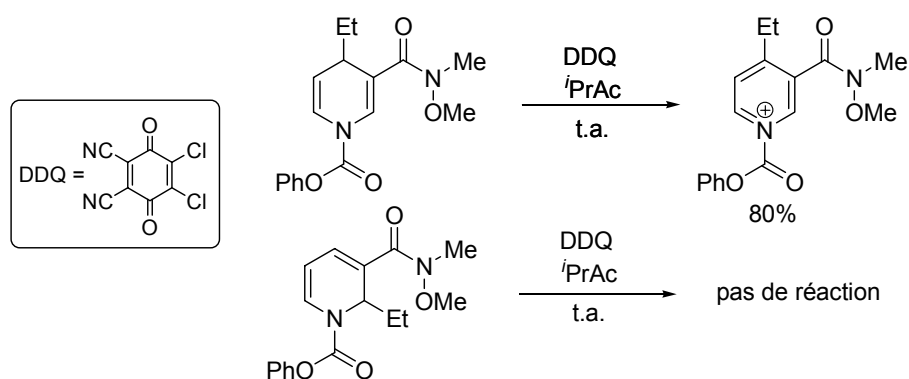


Schéma 4. Action du DDQ sur des 1,2- et 1,4-DHPs.

▪ 2.2. Propriétés réductrices des 1,4-dihydropyridines

Grâce à leur fort caractère oxydable, les 1,4-dihydropyridines sont parfois utilisées comme agents de réduction. L'exemple concret de ce processus souvent cité est celui du Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD), un coenzyme d'oxydoréduction présent dans toutes les cellules vivantes.

Ce coenzyme est constitué de deux nucléotides, le nicotinamide d'une part, et l'adénine d'autre part, tous deux reliés par un groupement pyrophosphate (Figure 3). Dans le métabolisme, il est impliqué dans diverses réactions redox et peut donc être associé à de nombreuses déshydrogénases.

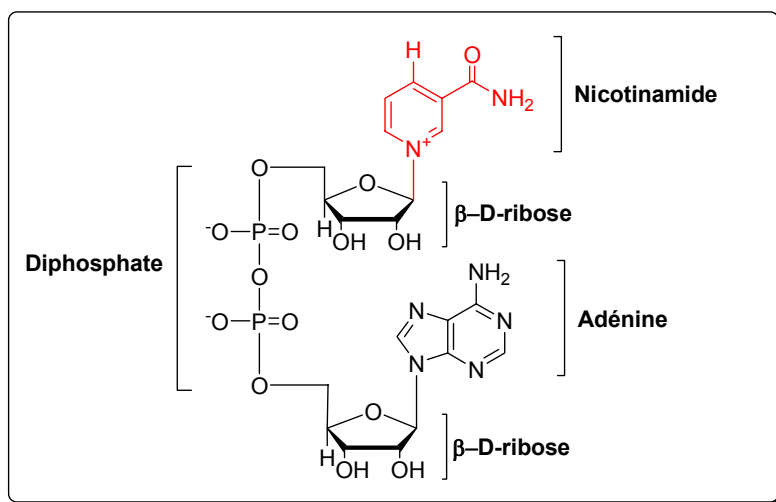


Figure 3. *Forme oxydée du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺).*

La forme réduite du coenzyme (NADH) est en effet capable de réduire un substrat dans le milieu biologique par transfert de deux électrons et d'un proton. Il conduit alors à la forme pyridinium correspondante (NAD⁺). Cette réaction revient formellement à transférer un ion hydrure vers un substrat choisi (Schéma 5).

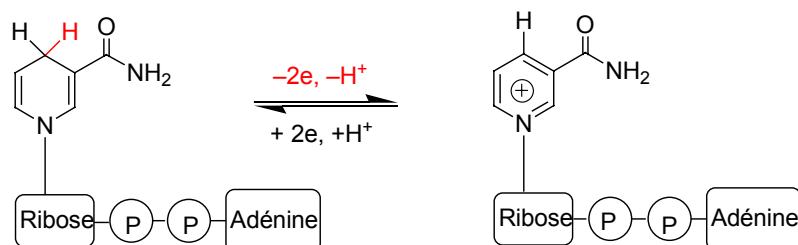


Schéma 5. *Représentation du transfert d'hydrure du couple NAD⁺/NADH.*

En synthèse organique, cette propriété particulière a été utilisée lors de divers processus de réduction. Une application intéressante de ce phénomène est par exemple l'utilisation de 1,4-dihydropyridines de Hantzsch pour la cyclisation réductrice de bromures d'allyles ou de benzyles (Schéma 6). La réduction de la double liaison s'effectue alors par échange redox monoélectronique entre le substrat et la dihydropyridine pour conduire à un radical anion, qui se cyclise pour former respectivement le cyclopropane et l'indane ci-dessous. La réaction se termine ensuite par l'addition d'un second électron et d'un proton. Dans chaque cas, des rendements proches de 90% sont obtenus.³⁴

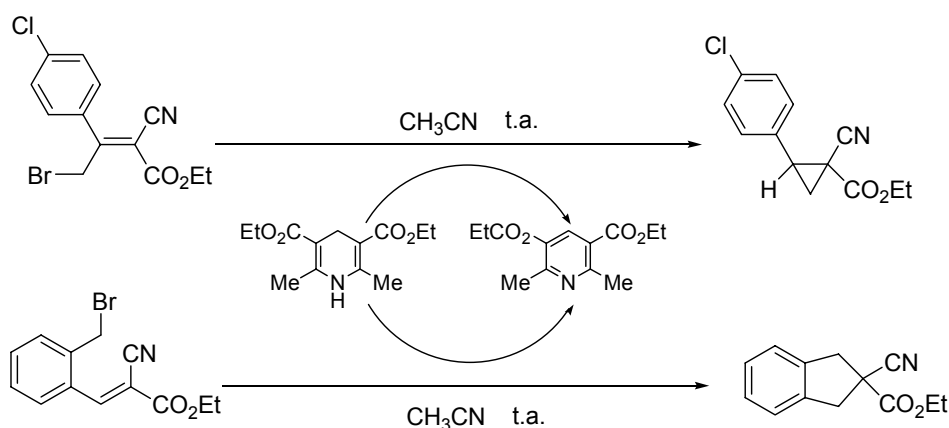


Schéma 6. Formation de cyclopropanes et d'indanes par réduction.

Ce type de réduction peut également être effectué de manière asymétrique par utilisation de 1,4-dihydropyridines porteuses d'un auxiliaire chiral.³⁵⁻³⁶ Ainsi, des 1,4-dihydropyridines possédant un groupement sulfoxyde en position C-3 ont permis de réduire des cétones en alcools correspondants avec de bonnes stéréosélectivités.³⁷ En effet, lorsque le sulfoxyde est substitué par un groupement alkyle, la conformation **I** de la dihydropyridine est largement favorisée en raison de la gêne stérique présente sur **II** (Schéma 7). Dans le cas de la cétone ci-dessous, un rendement de 72% ainsi qu'un excès énantiomérique de 99% ont pu être obtenus, en présence de Mg^{2+} dans l'acétonitrile.

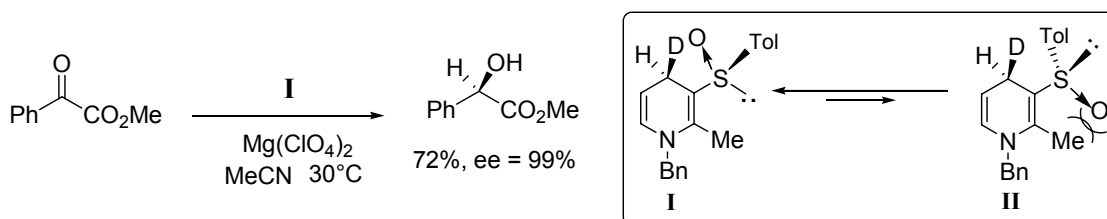


Schéma 7. Réduction du benzoylformate de méthyle à l'aide de 1,4-DHP chirales.

Plus récemment, le groupe de Magnus Rueping a réalisé de nombreux travaux liés au transfert d'hydrures *via* l'utilisation de 1,4-dihydropyridines, en présence d'acides phosphoriques comme catalyseurs. Ainsi, la réduction de quinoléines en tétrahydroquinoléines a été réalisée avec d'excellents rendements (Schéma 8).³⁸ Il faut noter que cette réaction procède d'abord par la formation d'un sel de quinoléinium en équilibre

avec la quinoléine (obtenu par addition de diphényle phosphate DDP), qui est ensuite réduite par la dihydropyridine de Hantzsch.

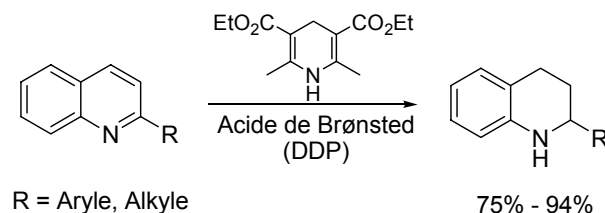


Schéma 8. Synthèse de tétrahydroquinoléines par réduction de quinoléines.

Plus tard, le même groupe a décrit une version énantiosélective de cette réaction, en mettant en jeu des acides de Brønsted chiraux.³⁹⁻⁴⁰ La réduction s'effectue ici en présence d'un acide phosphorique dérivé du (*R*)-binol et conduit aux tétrahydroquinoléines substituées avec des excès énantiomériques compris entre 70 et 95% (Schéma 9).⁴¹ Ce type de réduction a ensuite été étendu aux imines et à divers hétérocycles substitués.

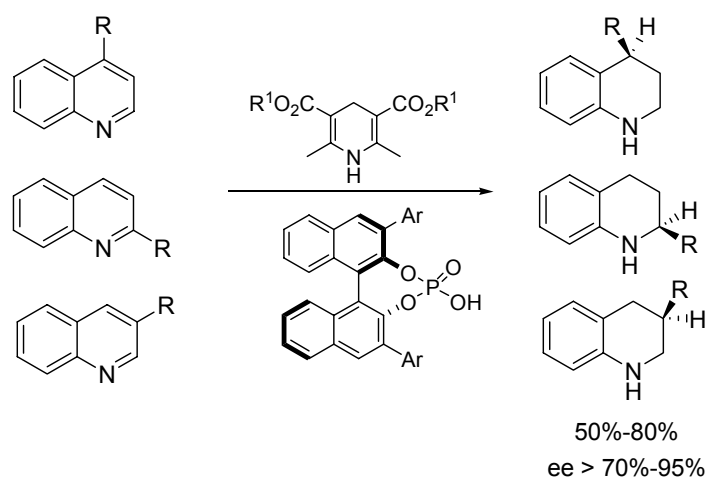


Schéma 9. Synthèse énantiosélective de tétrahydroquinolines par réduction de quinolines.

Les travaux de Benjamin List ont également montré que les 1,4-dihydropyridines pouvaient réduire différentes imines pour conduire à des amines chirales avec des excès énantiomériques de 98% en présence d'acides phosphoriques chiraux (Schéma 10).⁴²⁻⁴³ Le système qui est mis en jeu fait alors intervenir un processus de résolution cinétique et permet la conversion complète d'un aldéhyde racémique en une amine de configuration absolue *S* ($R_1 = C_6H_5$; $R_2 = Me$; $R_3 = p\text{-MeO-C}_6H_5$). Ce résultat s'explique par la réduction du sel

d'iminium **IV**, formé à partir de l'imine (*S*)-**III**, elle-même obtenue *in situ* à l'aide d'une amine primaire diversement substituée. Cette imine de configuration absolue *S*, s'associe effectivement de manière préférentielle avec l'acide phosphorique dérivé du (*R*)-binol. Il faut également noter que l'imine de configuration absolue *R*-**III** est capable de s'interconvertir en énantiomère *S* par tautomérie imine/énamine.

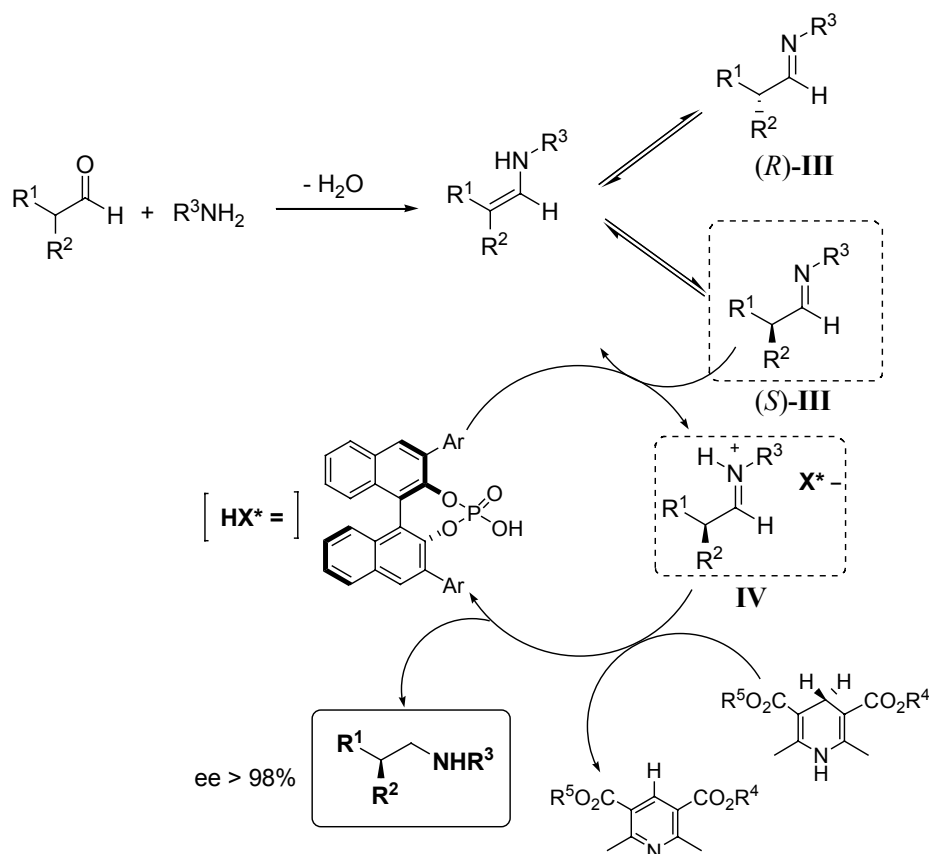


Schéma 10. Synthèse d'amines secondaires chirales par B. List.

3. Propriétés chimiques et réactivité de la fonction énamine des 1,4-dihydropyridines

Dans le cas des structures non symétriques, le squelette 1,4-dihydropyridine peut également être considéré comme la juxtaposition de deux fonctions énamines pouvant présenter des réactivités différentes. Les quelques exemples qui suivent mettent en avant cette propriété particulière et montre notamment qu'elle peut permettre l'accès à des tétrahydropyridines ou des pipéridines polysubstituées, à partir de substrats très simples.

▪ 3.1. *Oxydation chimique via l'utilisation de dioxiranes*

En 1997, Lavilla a reporté la synthèse de dioxiranes tricycliques par addition de diméthyldioxirane sur des 1,4-dihydropyridines non symétriques.⁴⁴ Cette réaction s'effectue à température ambiante dans l'acétone en seulement cinq minutes, et le produit attendu est obtenu avec des rendements compris entre 60% et 76% (Schéma 11). Le mécanisme de cette réaction fait probablement intervenir une époxydation de la fonction énamine par ouverture de l'oxirane pour donner un ion iminium intermédiaire, qui se dimérise.

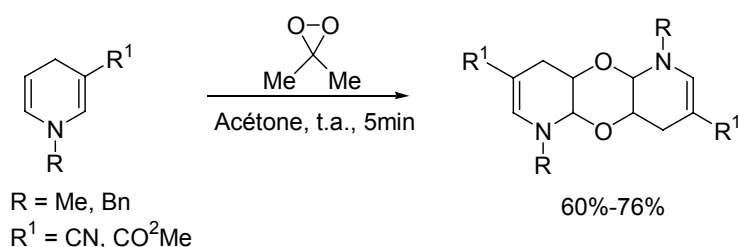


Schéma 11. Synthèse de dioxiranes tricycliques via l'utilisation de DHPs.

Ce dimère se comporte ensuite comme un équivalent synthétique d'ion iminium qui est libéré en présence d'un acide de Lewis comme TiCl_4 ou $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$. Cet iminium peut alors être condensé sur divers nucléophiles comme le montre le schéma 12.

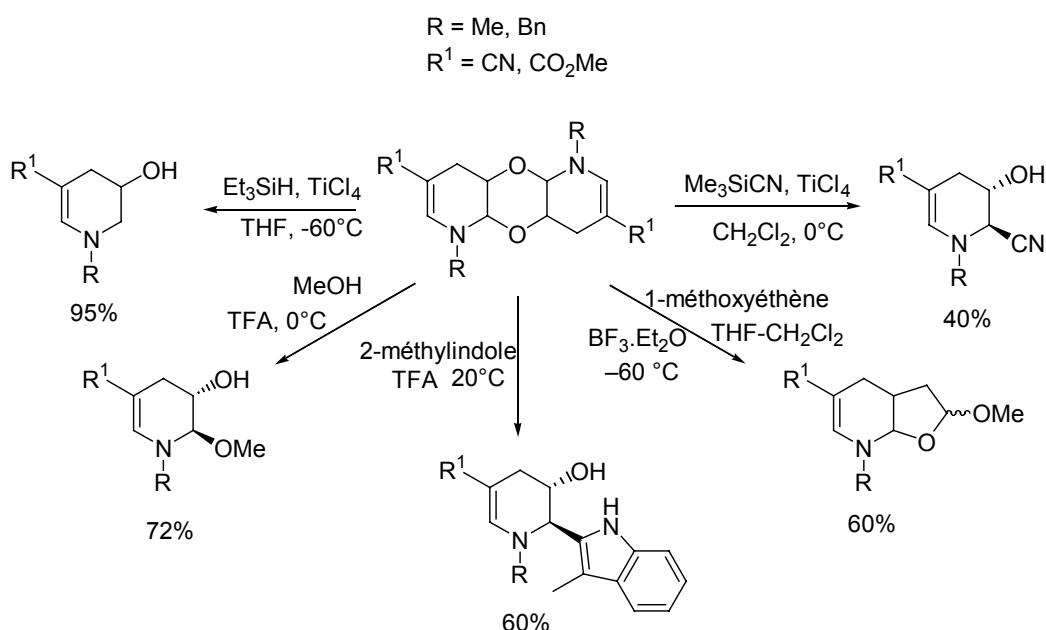


Schéma 12. Synthèse de tétrahydropyridines à partir de dioxiranes tricycliques.

Même si ces réactions s'effectuent avec des excès diastéréomériques inférieurs à 60%, elles permettent la fonctionalisation aisée et régiosélective du cycle pipéridine avec des temps de réaction compris entre 5 et 10 minutes.

▪ 3.2. *Halogénéation en position β de l'azote*

Il est aussi possible de procéder à l'halogénéation en position β de l'atome d'azote, par utilisation d'iode moléculaire, de *N*-bromosuccinimide, ou de *N*-chlorosuccinimide. Cette halogénéation conduit alors à la formation d'un ion iminium qui est directement piégé par le méthanol ou le succinimide généré *in situ* (Schéma 13).⁴⁵

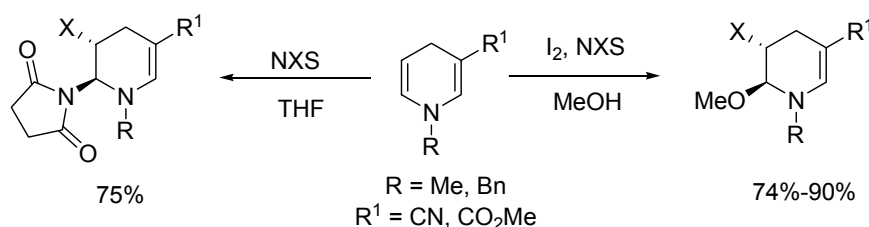


Schéma 13. *Halogénéation de 1,4-dihydropyridines.*

Lorsqu'une amine secondaire est placée en excès dans le milieu, la réaction procède par addition d'une première amine pour conduire à un aziridinium intermédiaire. L'attaque d'un second équivalent d'amine provoque l'ouverture du cycle pour conduire à une diamine de configuration *trans* (Schéma 14).⁴⁶

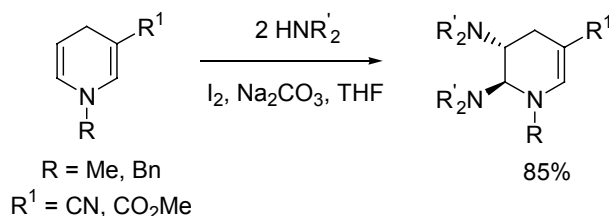


Schéma 14. *Synthèse de 2,3-diaminotétrahydropyridines.*

La synthèse de certains précurseurs d'alcaloïdes a ainsi été réalisée par capture d'ions iminium, *via* l'utilisation de 1,4-dihydropyridines convenablement substituées (Schéma 15).⁴⁷ Les auteurs expliquent alors que dans chaque cas, la double liaison énaminoester est

totallement inerte vis-à-vis des doubles liaisons π -nucléophiles qui peuvent être soit de nature éthylénique, soit appartenir à des systèmes hétérocycliques comme les indoles.

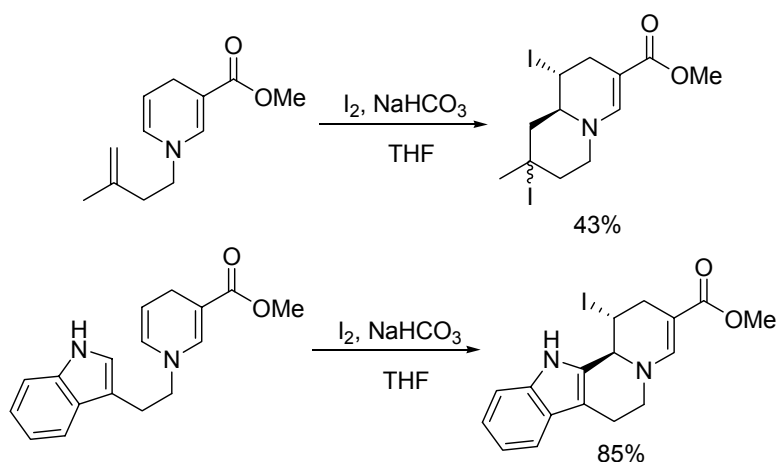


Schéma 15. Synthèse intramoléculaire d'alcaloïdes à partir de 1,4-DHPs.

Cette approche a aussi permis l'introduction de différents sulfones, sulfoxides, sulfides ou de thiocyanates (Schéma 16).

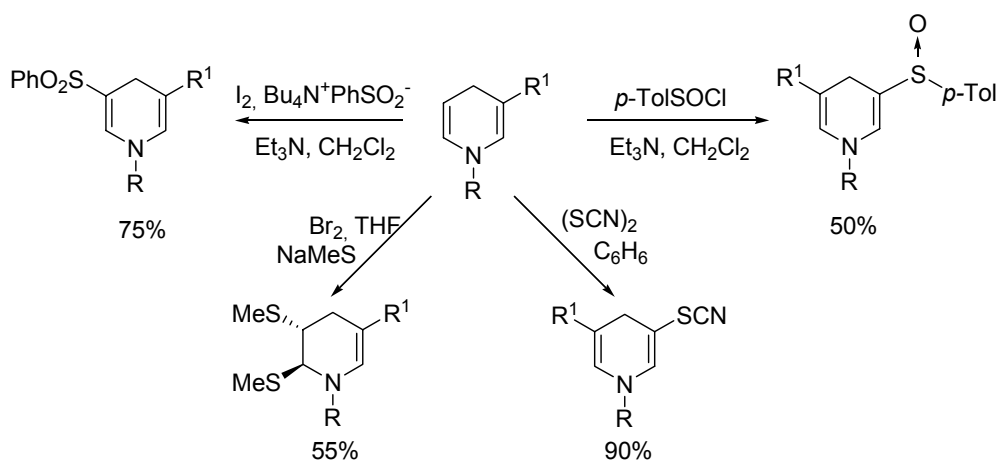


Schéma 16. Synthèse de dérivés soufrés à partir de 1,4-dihydropyridines.

▪ 3.3. Cycloadditions

La formation de cycloadduits [3+2] a également été observée en présence de *para*-benzoquinones (Schéma 17).⁴⁸ Lorsque la 1,4-dihydropyridine est substituée par un

groupement alkyle en position C-4, la réaction, catalysée par différents sels de scandium (III), s'avère hautement régio- et stéréosélective.

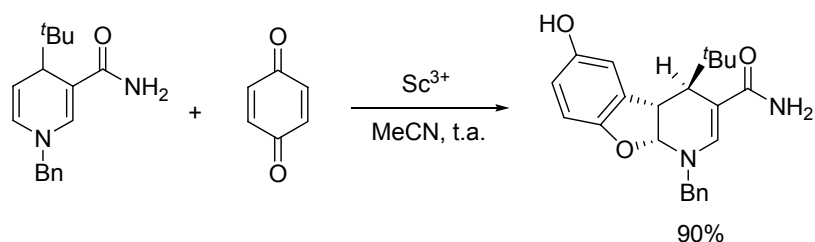


Schéma 17. Cycloaddition [3+2] sur des 1,4-dihydropyridines.

▪ 3.4. Hydrogénation sélective pour la synthèse de pipéridines et tétrahydropyridines substituées

Pour finir, certains exemples d'hydrogénation catalytique de la fonction énamine ont été reportés. En 2005, Yamada a ainsi synthétisé un intermédiaire clé pour l'obtention de la (+)-paroxétine,⁴⁹ un des antidépresseurs les plus prescrits à ce jour. La 1,4-dihydropyridine optiquement active de départ est obtenue par addition d'un cuprate en position C-4 d'une pyridine en présence de chloroformate de méthyle. Après hydrolyse de l'auxiliaire chiral, la 1,4-dihydropyridine **V** est hydrogénée sélectivement en présence de 10% massique de dioxyde de platine, dans l'éthanol. Après 27 heures d'agitation à température ambiante, la tétrahydropyridine **VI** est isolée avec un rendement de 91% (Schéma 18).

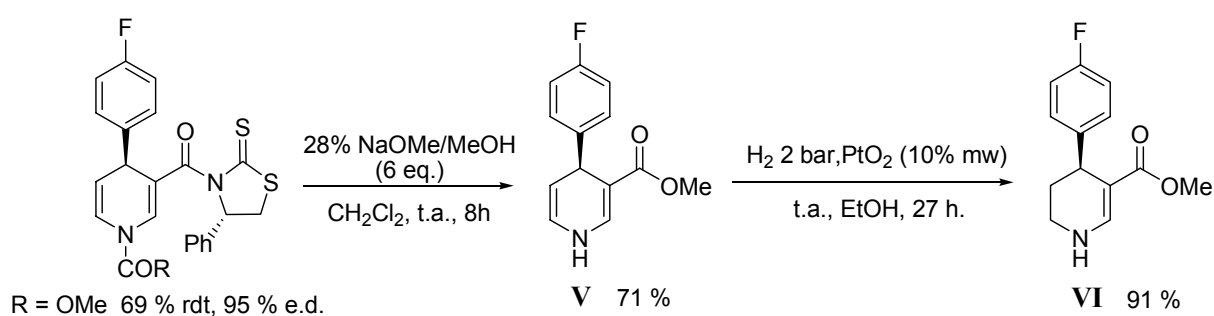


Schéma 18. Synthèse de 1,4-dihydropyridine hydrogénée.

L'hydrogénation de la fonction énamine est ensuite réalisée dans un mélange dichlorométhane / acide acétique en présence de 5% massique de PtO₂, sous une pression

d'hydrogène de 2 bars. Ceci conduit à la pipéridine correspondante avec un rendement de 81% et un rapport diastéréomérique *cis/trans* de 15/1 (Schéma 19).

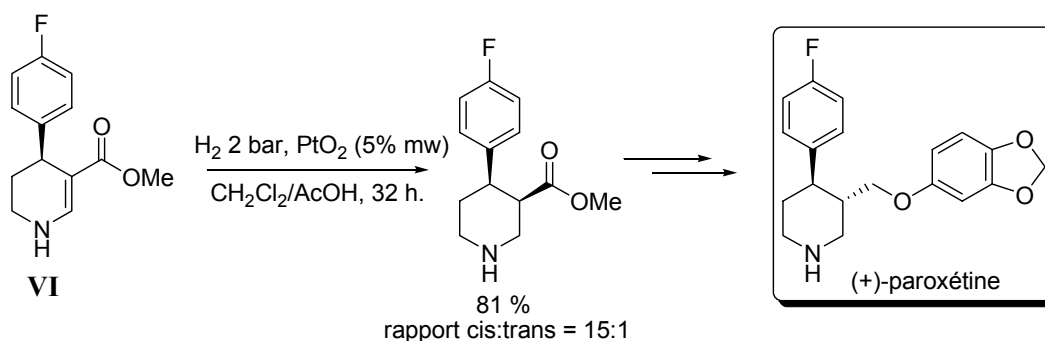


Schéma 19. Synthèse de la pipéridine précurseur de la (+)-paroxétine.

Notons que cette même pipéridine peut être obtenue après hydrogénation totale de la 1,4-dihydropyridine de départ **V**, par action de 20% massique de PtO_2 et de deux bar d'hydrogène dans l'éthanol. Cependant, même si elle est obtenue avec un rendement quasi quantitatif, on observe dans ce cas une forte diminution de la diastéréosélectivité (rapport *cis/trans* = 4/1) (Schéma 20).

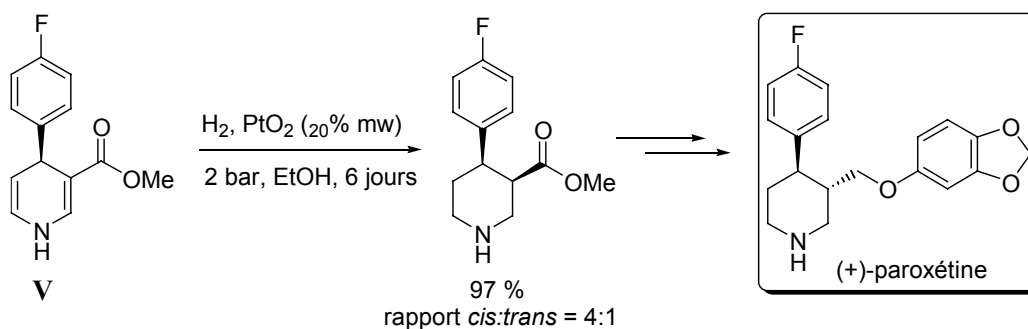


Schéma 20. Hydrogénation directe de 1,4-dihydropyridine par Yamada.

II. Synthèse de 1,4-dihydropyridines racémiques: Récentes approches en catalyse.

1. Généralités

Depuis la synthèse multicomposants de Arthur Hantzsch,¹⁶ la recherche concernant la synthèse de 1,4-dihydropyridines a considérablement évolué. En effet, les 1,4-dihydropyridines non symétriques dépourvues de l'un des groupement ester en position 3 étant des édifices moléculaires particulièrement sensibles, il a fallu mettre au point de nouvelles méthodologies, impliquant des conditions de réaction beaucoup plus douces.

Naturellement, les nouvelles stratégies catalytiques apparaissent à ce jour comme très séduisantes. Parmi elles, l'activation par des composés électrophiles représente un outil très puissant pour la catalyse organique, laissant apparaître de plus en plus de nouvelles applications et développements.⁵⁰ Les activateurs acides comme les acides de Lewis et de Brønsted ont ainsi largement démontré leur potentiel au cours de ces dernières années, permettant l'accès à une grande variété de substrats organiques.⁵¹

Nous détaillerons donc ici les dernières avancées réalisées dans le domaine de la synthèse de 1,4-dihydropyridines par catalyse acide en traitant d'abord les approches mettant en jeu des acides Lewis, puis des acides de Brønsted. L'accent sera particulièrement porté sur la synthèse des dérivés non symétriques, particulièrement intéressants, et généralement plus difficiles d'accès.

2. Catalyse à l'aide d'acides de Lewis

▪ 2.1. Catalyse en présence de perchlorates

Sambri a récemment démontré que certains perchlorates métalliques pouvaient constituer des catalyseurs efficaces pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines non symétriques.⁵² Différents dérivés comme $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, LiClO_4 , ou $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, ont ainsi permis la condensation d'un β -enaminoester *tert*-butylique avec le (*E*)-4-méthyl-2-pentenal pour conduire à la 1,4-dihydropyridine correspondante avec des rendements quasi quantitatifs (Schéma 21). Cependant, la formation d'une quantité plus ou moins variable de sel de

pyridinium a également été observée (de 5% à 25%). Après optimisation des conditions opératoires (temps de réaction et charge catalytique plus faible), la formation du sel a pu être limitée à 5%. (Schéma 21).



Schéma 21. Synthèse de 1,4-DHPs catalysée à l'aide de perchlorates.

2.2. Catalyse en présence d'acides boroniques et liquides ioniques

Le groupe de Perumal a aussi décrit la synthèse de diverses 1,4-dihydropyridines non symétriques telles que **VII**, par condensation de l'acétacétate d'éthyle, du 3-aminocrotonate d'éthyle, et de divers aldéhydes. En présence de 5% molaire d'acide boronique en milieu liquide ionique ([bmim]Cl), les composés attendus ont été obtenus avec des rendements compris entre 86% et 93% (Schéma 22).⁵³

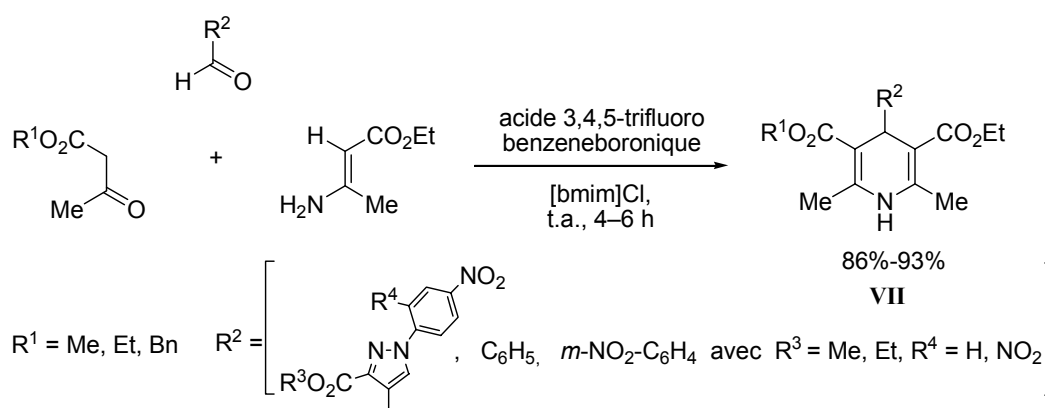


Schéma 22. Synthèse de 1,4-DHPs catalysée à l'aide d'acides boroniques, en milieu liquide ionique.

Nous pouvons également mentionner les travaux de Debache,⁵⁴ qui a montré que la réaction classique à trois composants de Hantzsch pouvait être catalysée par 10% molaire d'acide phénylboronique, à température ambiante.

▪ 2.3. *Catalyse en présence de dérivés du Cérium*

L'activité catalytique du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) a également été plusieurs fois rapportée pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines. Une réaction modèle décrite par Yao *et al.*⁵⁵ met en jeu un aldéhyde aromatique (Ar = Ph, *p*-MeOC₆H₄, *p*-ClC₆H₄...), la 1,3-cyclohexanedione (R¹ = H), et l'acétoacétate d'éthyle en présence d'acétate d'ammonium (Schéma 23). La réaction est réalisée en présence de 5% molaire de CAN, et conduit à la polyhydroquinoline attendue avec un rendement de 98%.

L'augmentation de la quantité de CAN à 10% molaire permet de diminuer le temps de réaction (qui passe alors de 2 heures à 1 heure), mais conduit surtout à une chute du rendement après purification (35%). Ceci s'explique probablement par la formation de sels de pyridinium dû à l'oxydation progressive de la 1,4-dihydropyridine par le CAN en excès.

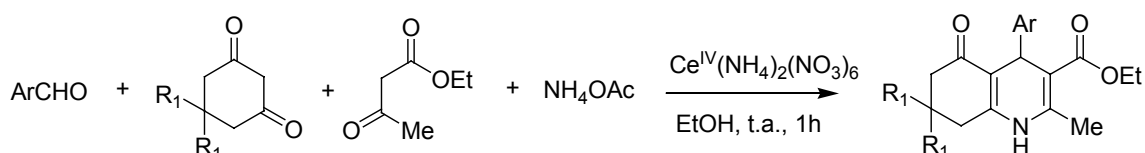


Schéma 23. Synthèse de dérivés polyhydroquinoline catalysée à l'aide de CAN.

Au cours de cette étude, les auteurs ont souhaité vérifier les rôles respectifs des ions cériques et ammonium. Pour cela, différents acides de Lewis dérivés du cérium, comme CeF₄ (Ce IV) ou CeCl₃·7H₂O (Ce III), ainsi que du chlorure d'ammonium ont été introduits indépendamment dans le milieu réactionnel. Les résultats ont été meilleurs en présence de CeF₄ (90% en 2 heures) ou de NH₄Cl (85% en 2 heures), qu'en présence de CeCl₃·7H₂O (60% en 4 heures). Par conséquent, il est probable que les ions Ce⁴⁺ et NH₄⁺ du CAN, agissent respectivement comme des acides de Lewis et de Brønsted, conférant à ce couple d'ions une forte activité catalytique.

Plus tard, l'équipe de Menendez a effectué une réaction multi-composants,⁵⁶ en condensant différentes amines aromatiques, aldéhydes α,β-insaturés et cétoesters, pour accéder à une nouvelle classe de 1,4-dihydropyridines *N*-aryl-5,6-disubstituées (Schéma 24). La réaction est réalisée dans l'éthanol à température ambiante, en présence de 5% molaire de CAN. A partir du cinnamaldehyde (R¹ = H), de l'acétoacétate d'éthyle (Z = OEt) et de la *m*-toluidine (R² = R³ = R⁵ = H, R⁴ = Me), la dihydropyridine correspondante est obtenue avec un rendement de

71%. L'optimisation des conditions opératoires a permis d'appliquer cette réaction à une grande variété d'amines aromatiques possédant soit des groupements électrodonneurs ($R^2 = \text{OCH}_3$, $R^3 = \text{H}$), soit des groupements électroaccepteurs ($R^2 = \text{Cl}$, $R^3 = \text{H}$).

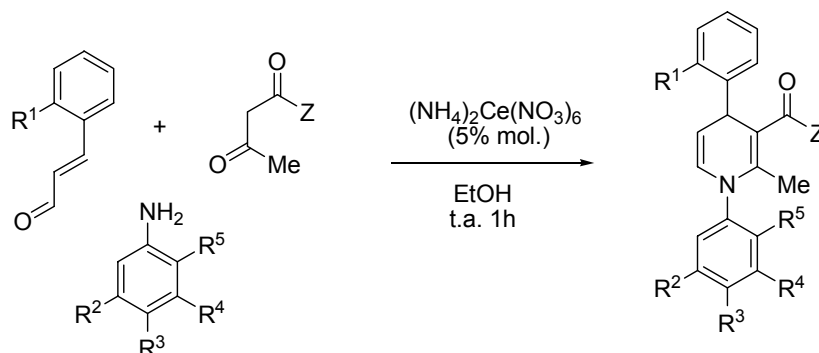


Schéma 24. Synthèse à trois-composants catalysée à l'aide de CAN.

Il faut noter que même si ces catalyses par le CAN sont réalisées sous atmosphère inerte, en présence d'éthanol absolu, l'oxydation des dihydropyridines formées ne peut être exclue. On obtient dans ce cas un sel de pyridinium et du Ce III qui lui-même possède une activité catalytique comme l'ont montré les travaux de Yao.⁵⁴ De plus, l'oxydation de 1,4-dihydropyridines en pyridine correspondante à l'aide de deux équivalents de CAN (Schéma 25) a été rapportée avec d'excellents rendements, en seulement 10 minutes.⁵⁷

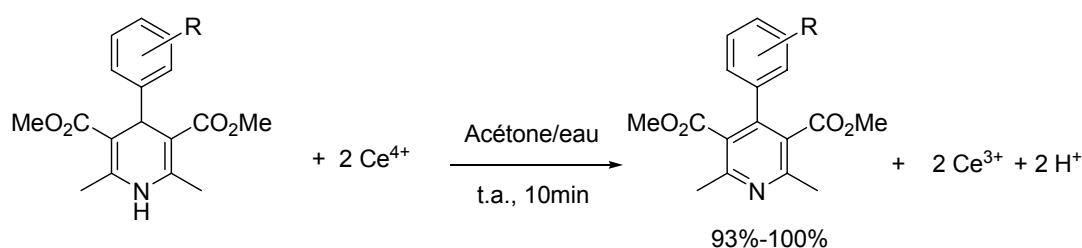


Schéma 25. Oxydation de 1,4-dihydropyridines par le CAN.

▪ 2.4. Catalyse en présence de dérivés silylés

La condensation d'un aldéhyde avec deux équivalents d'acétoacétate d'éthyle et d'acétate d'ammonium peut aussi être réalisée en présence de TMSI généré *in situ* à partir de chlorure de triméthylsilyle et d'iodure de sodium (Schéma 26).⁵⁸

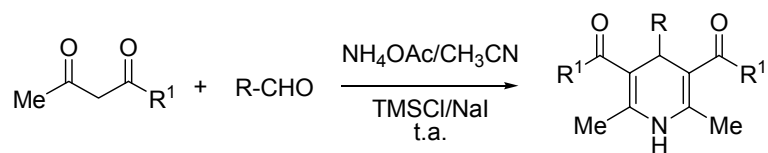


Schéma 26. Synthèse de 1,4-DHPs symétriques catalysée à l'aide de TMSI.

Afin d'exclure le rôle des ions ammonium, Sabitha a montré que le TMSI permettait de catalyser la réaction "modifiée" de Hantzsch qui met en jeu des aminocrotonates d'éthyle et divers aldéhydes (Schéma 27).

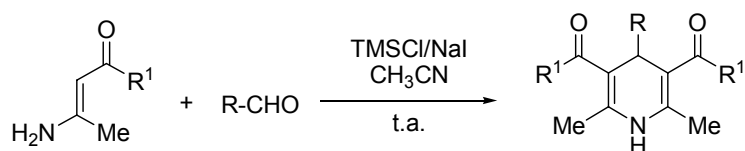


Schéma 27. Variante de la synthèse de 1,4-DHPs symétriques catalysée à l'aide de TMSI.

▪ 2.5. Catalyse en présence de dérivés iodés

La condensation du benzaldéhyde sur la dimédone et l'acétoacétate d'éthyle en présence d'iode moléculaire a également été reportée par Yao.⁵⁹ Dans l'éthanol, et en présence d'iode à une concentration de 15% molaire, cette réaction conduit à la polyhydroquinoléine attendue avec un rendement de 93% (Schéma 28).

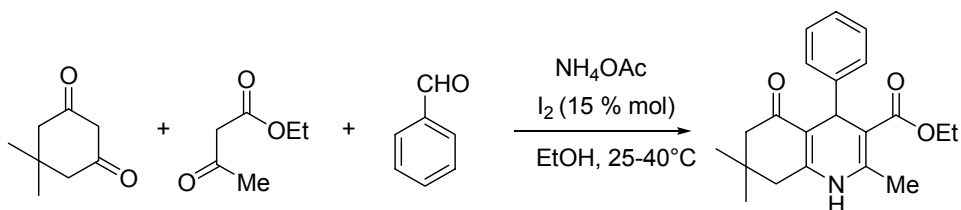


Schéma 28. Synthèse de polyhydroquinolines catalysée à l'aide de I₂.

3. Catalyse à l'aide d'acides de Brønsted

Les acides de Brønsted constituent une alternative intéressante aux acides de Lewis. En effet, ces derniers présentent parfois des inconvénients dus à la présence de métaux (comme l'oxydation), et à une sensibilité particulière à l'air et à l'humidité.

▪ 3.1. *Catalyse en présence d'hydrogénosulfate d'ammonium*

En 2004, Tripathi a développé la première méthode permettant la synthèse de 1,4-dihydropyridines, substituées en position C-4 par différents groupements glycosyles.⁶⁰ La réaction est effectuée dans le diéthylène glycol en présence d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS), à 80° C. Les rendements rapportés pour cette réaction trois composants sont compris entre 90% et 98% (Schéma 29).

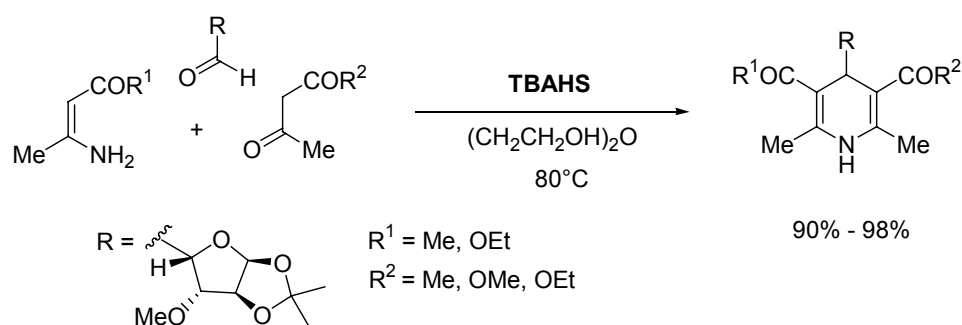


Schéma 29. Synthèse de 1,4-DHPs catalysée à l'aide de sulfates d'ammoniums.

Ainsi, la synthèse de plusieurs 1,4-dihydropyridines, précurseurs potentiels de dérivés anti-tuberculeux, a pu être mise au point dans les mêmes conditions, à partir de dérivés de l'acide *L*-ascorbique et de composés 1,3-dicarbonylés (Schéma 30).⁶¹

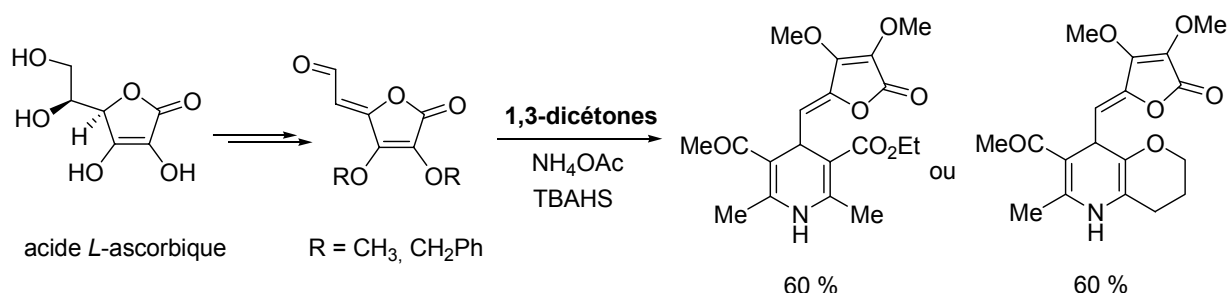


Schéma 30. Utilisation de l'acide *L*-ascorbique pour la synthèse de 1,4-DHPs.

▪ 3.2. Catalyse en présence d'acide acétique

Pour certains substrats choisis, le simple ajout d'acide acétique dans le milieu a permis la formation aisée de 1,4-dihydropyridines. J. L. Scott *et al.* ont décrit la condensation d'aldéhydes aromatiques sur un cétoester approprié pour conduire, en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial, au composé benzylidène intermédiaire (Schéma 31).⁶² Ce dernier réagit ensuite avec un dérivé énaminoester, toujours en présence d'acide acétique, pour former la 1,4-dihydropyridine non symétrique souhaitée. Il faut noter que dans chaque cas, la réaction ne nécessite pas de solvant. Les rendements sont alors compris entre 5% et 99% en fonction de la nature des substrats mis en jeu.

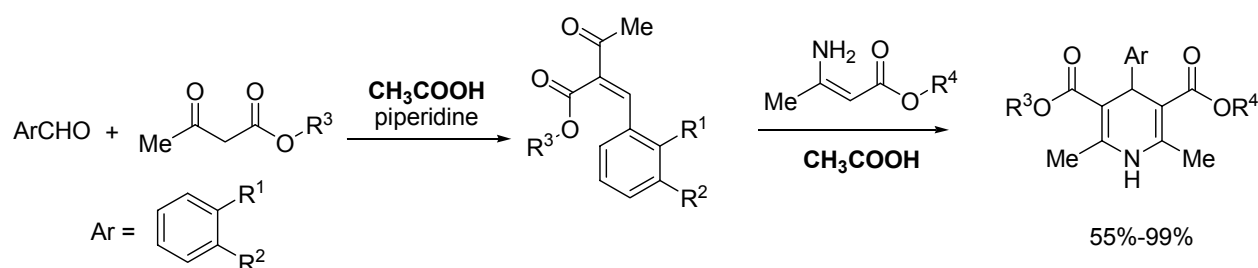


Schéma 31. Synthèse de DHPs catalysée à l'aide d'acide acétique.

▪ 3.3. Catalyse en présence de L-Proline

Des organocatalyseurs donneurs de protons tels que les aminoacides ou les alcaloïdes dérivés de la cinchonine par exemple, ont aussi été utilisés pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines non symétriques comme les polyhydroquinolines.⁶³ Le catalyseur de choix s'avère souvent être la L-Proline.

Suite à ces travaux, Kumar a rapporté la synthèse en un seul pot de 1,4-dihydropyridines *via* un couplage à trois-composants impliquant le cinnamaldéhyde, l'aniline ainsi que différents β-cétoesters (Schéma 32).⁶⁴ Dans les conditions optimales, cette réaction s'effectue sans solvant, en présence de 10% molaire de L-proline et permet d'obtenir le produit attendu avec des rendements pouvant s'élever à 90%. Toutefois, l'énantiosélectivité de cette réaction s'avère nulle.

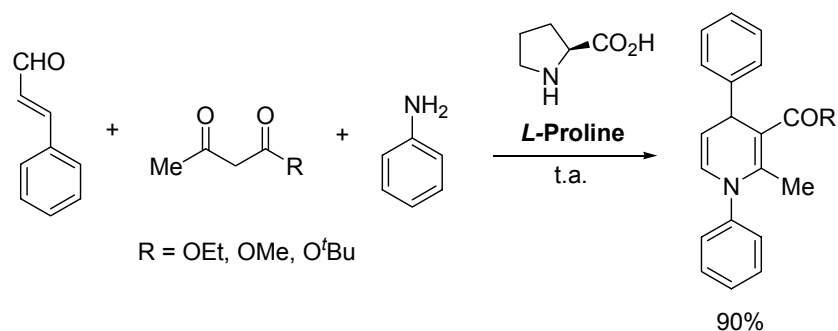


Schéma 32. Synthèse de 1,4-DHPs catalysée à l'aide de L-proline.

▪ 3.4. Catalyse en présence d'acides sulfoniques

□ En milieu micellaire

Les acides sulfoniques sont des catalyseurs très efficaces pour la préparation de divers systèmes hétérocycliques. Kumar a ainsi montré que la synthèse de dérivés polyhydroquinolines en présence de différents acides sulfoniques, en phase aqueuse micellaire et sous ultrasons était possible (Schéma 33).⁶⁵ Dans ce cas, 10% molaire d'acide *p*-toluène sulfonique permet d'obtenir des rendements atteignant 93%.

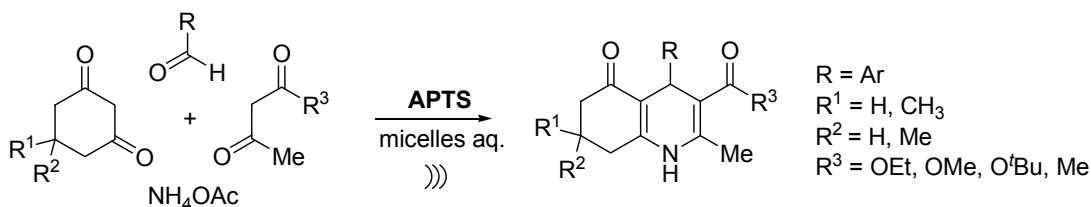


Schéma 33. Synthèse de polyhydroquinolines catalysée à l'aide d'acides sulfoniques en milieu micellaire.

□ En milieu supporté

Certains catalyseurs hétérogènes comme des acides sulfoniques supportés sur silice ont aussi été récemment impliqués dans la condensation du cinnamaldéhyde avec des dérivés de l'aniline et divers β-cétoesters.⁶⁶ Les conditions optimisées (température ambiante, sans solvant) permettent d'obtenir des rendements compris entre 80% et 89% pour la synthèse de

dihydropyridines aromatiques (Schéma 34), avec des durées de réaction comprises entre 5 et 30 minutes.

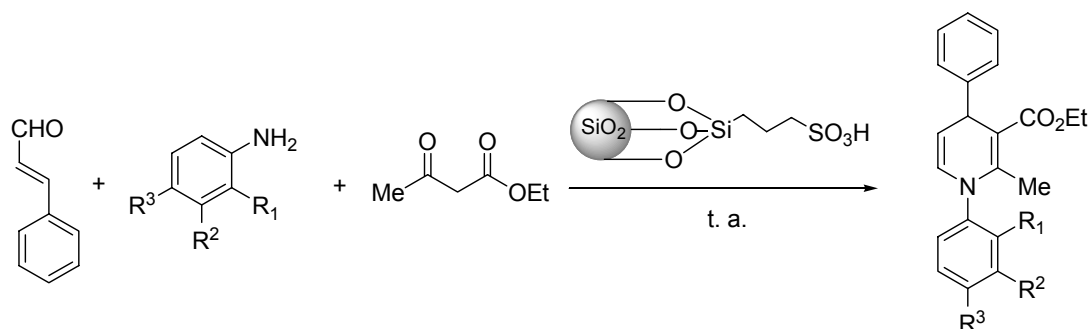


Schéma 34. Synthèse de 1,4-DHPs catalysée à l'aide d'acides sulfoniques en milieu supporté.

L'ensemble de ces exemples illustre bien l'ampleur de la recherche concernant la chimie des 1,4-dihydropyridines, et montre que de nombreuses méthodologies catalytiques efficaces ont déjà permis l'accès à des structures non symétriques. D'un point de vue structural, il faut tout de même noter que très peu d'entre elles engendrent la formation de motifs partiellement substitués présentant une fonction énamine libre. Les seules existant à ce jour ne sont applicables qu'à des substrats possédant un atome d'azote substitué par un groupement aryle, rendant ces structures azotées particulièrement difficiles à déprotéger.

III. Synthèse de 1,4-dihydropyridines optiquement actives.

A des fins thérapeutiques, le premier dérivé 1,4-dihydropyridine optiquement actif est mis sur le marché en 1992.⁶⁷ Deux ans plus tard, plusieurs 1,4-dihydropyridines énantiomériquement pures ont été brevetées pour le traitement de maladies neurodégénératives,⁶⁸ ce qui a stimulé la recherche de nouvelles stratégies permettant leur obtention.

La revue de Goldmann et Stoltefuss publiée en 1991, a ainsi décrit différentes méthodes permettant la formation de DHPs homochirales, comme la résolution de mélanges racémiques *via* la formation d'esters diastéréomériques, la synthèse diastéréosélective *via* l'utilisation de d'auxiliaires chiraux, la séparation chimioenzymatique, ou encore la réduction diastéréosélective de pyridines ou sels de pyridiniums.²⁵

Depuis les années 2000, nous avons pu recenser d'importantes avancées dans ce domaine. Cette partie couvre donc les nouvelles méthodes qui ont été reportées depuis ces dix à quinze dernières années permettant l'accès à des 1,4-dihydropyridines énantiomériquement enrichies.

1. Différentiation énantiosélective par catalyse enzymatique

L'utilisation d'enzymes comme les lipases ou les estérases a permis de résoudre des mélanges racémiques par hydrolyse sélective d'une fonction ester.⁶⁹ Généralement, la méthode est sélective, tolère de nombreux groupements fonctionnels et conduit à des excès énantiomériques proches de 99%. Depuis 1991, l'approche enzymatique a été appliquée à la synthèse de 1,4-dihydropyridines optiquement enrichies par désymétrisation ou bien par résolution cinétique de mélanges racémiques.⁷⁰ Contrairement aux déshydrogénases, ces enzymes ne nécessitent pas l'utilisation de cofacteurs redox.

En 1993, Hirose a rapporté l'hydrolyse enzymatique du dicarboxylate de 1,4-dihydropyridine **VIII** en présence de la protéase Seaprose S isolée de *Aspergillus muellesii*. Dans ce cas, l'acide carboxylique est obtenu avec 83% de rendement et 99% d'excès énantiomérique (Schéma 35).⁷¹

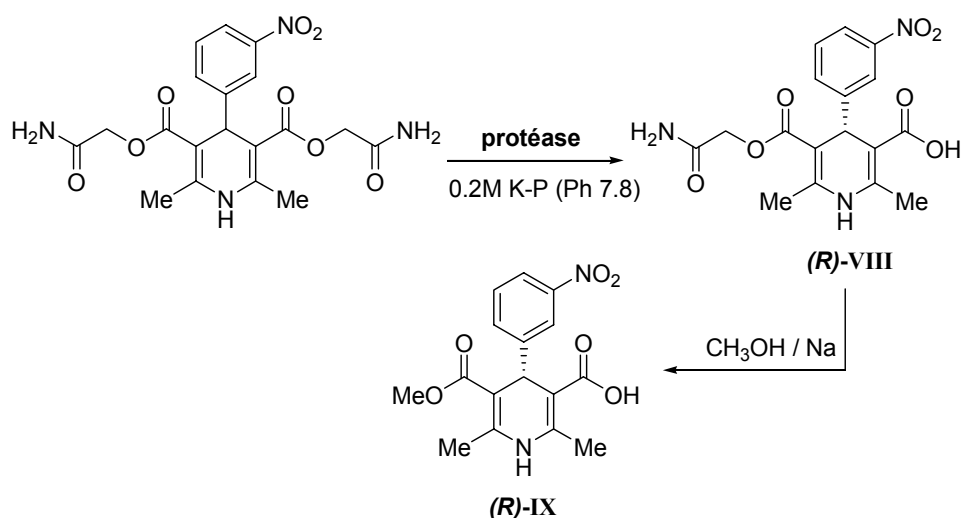


Schéma 35. Synthèse d'une 1,4-dihydropyridine *R* à l'aide de protéases.

L'action du méthylate de sodium formé *in situ* conduit ensuite sans racémisation à la dihydropyridine dissymétrique **IX** de configuration absolue *R* avec un rendement de 54%. L'estérification de l'acide carboxylique libre peut ensuite conduire à l'obtention de la (*S*)-nitrendipine ou de la (*S*)-manidipine, qui sont deux 1,4-dihydropyridines largement utilisées dans le traitement des maladies cardiovasculaires, sous la forme de mélange racémique (Figure 4). Notons que l'énantiomère *R* de la nitrendipine est plus actif que l'isomère *S*.

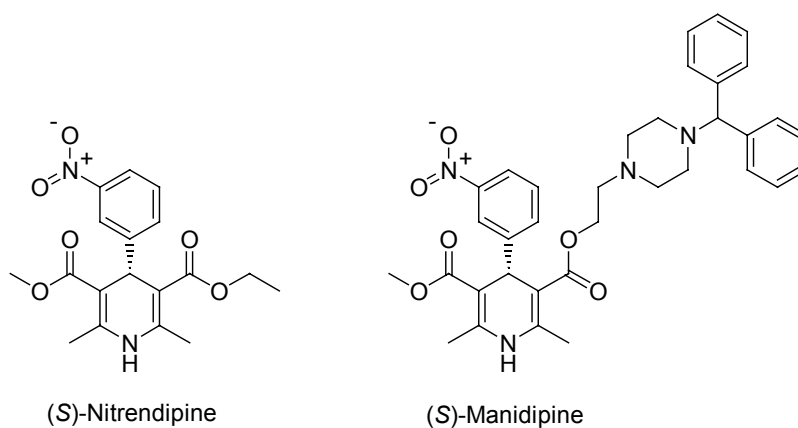


Figure 4. Structures de la (*S*)-Nitrendipine et (*S*)-Manidipine.

Plus récemment, Sobolev a décrit la désymétrisation enzymatique de la 1,4-dihydropyridine **X** (Schéma 36) par la lipase provenant de *Candida rugosa* (CRL).⁷² L'énantiomère *R* est obtenu avec 55% de rendement et un excès énantiomérique de 95%.

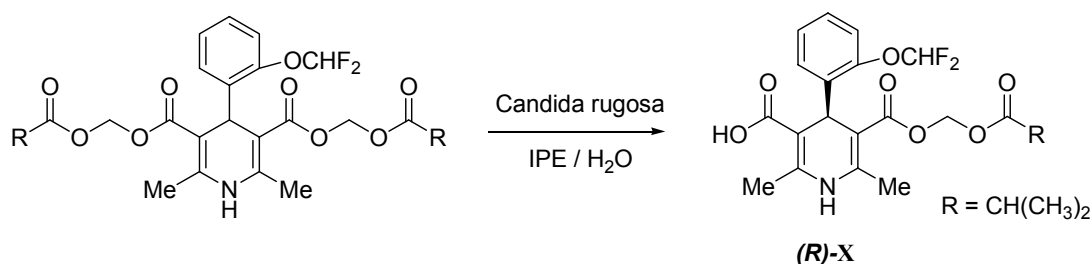


Schéma 36. Synthèse énantioselective de 1,4-DHPs à l'aide de lipases.

2. Synthèses diastéréosélectives de 1,4-dihydropyridines

▪ 2.1. Cyclisations diastéréosélectives

La plupart des synthèses diastéréosélectives de 1,4-dihydropyridines ont été publiées avant les années 2000. Une des premières approches implique l'utilisation d'un groupement sulfoxyde chirale en α d'une cétone insaturée (composé **XI**). Celle-ci est ensuite condensée sur divers énaminoesters pour conduire à la 1,4-dihydropyridine chirale avec un excès diastéroisomérique de 94% (Schéma 37).⁷³

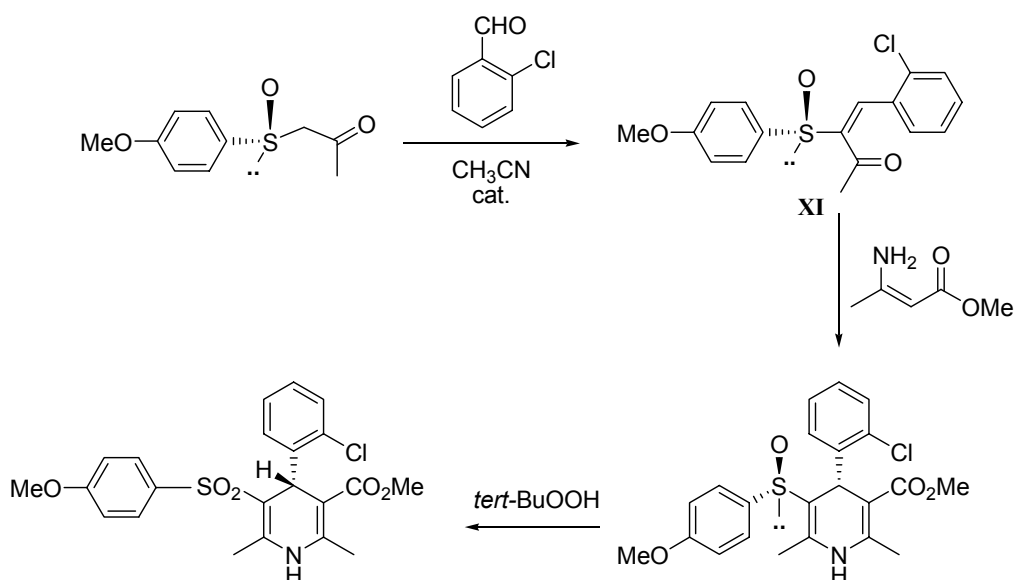


Schéma 37. Cyclisation diastéréosélective pour la synthèse de DHPs soufrées.

En 1988, Enders avait également décrit l'utilisation d'hydrazones chirales (SADP) dérivé de la (*S*)-proline, dans le cadre de la synthèse diastéréosélective de 1,4-dihydropyridines.⁷⁴ L'action du *n*-BuLi sur la SADP-hydrazone **XII** conduit dans ce cas à un lithio carbanion, qui est ensuite condensé sur un accepteur de Michael pour former une nouvelle hydrazone **XIII** (Schéma 38). Les 1,4-dihydropyridines correspondantes sont ensuite obtenues avec des excès énantiomériques compris entre 85% et 98% par chauffage dans le méthanol en présence de NH₄Cl. Notons que l'auxiliaire chiral est libéré au cours du processus de cyclisation permettant ainsi sa réutilisation. D'autres méthodes utilisant des dérivés d'acides aminés ont permis la synthèse de 1,4-dihydropyridines biologiquement actives avec des excès énantiomériques supérieurs à 94%.⁷⁵

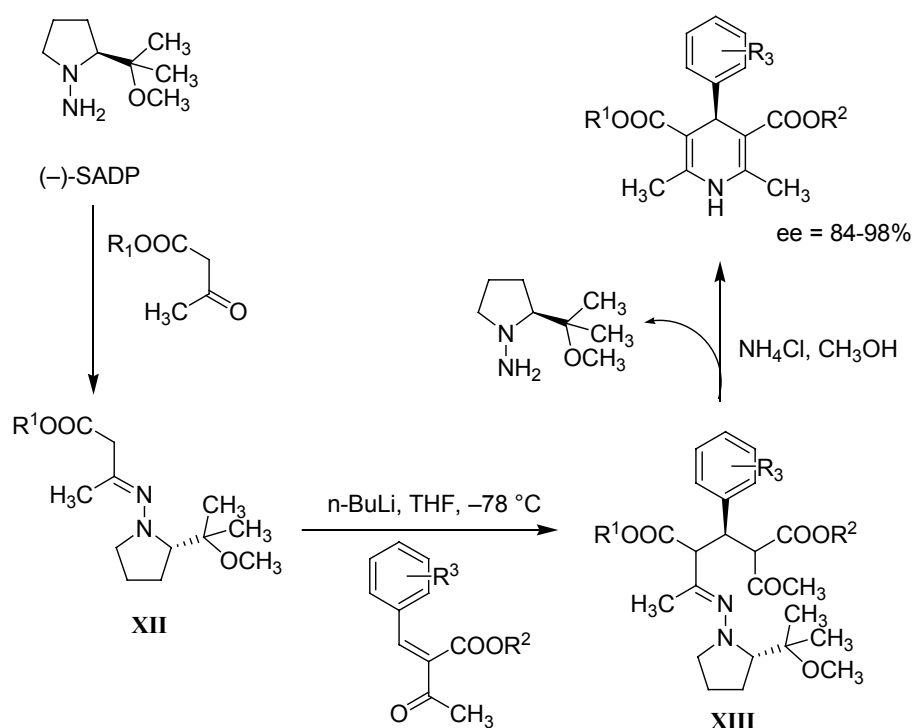


Schéma 38. Synthèse de 1,4-dihydropyridines par une hydrazone issue du pool chiral.

En 1992, une synthèse de Hantzsch diastéréosélective impliquant une 1,3-dicétone cyclique, un aldéhyde aromatique, un β -cétoester optiquement actif et de l'ammoniac, a été développée par Rose et Dräger.⁷⁶ Cette réaction conduit à la formation de la 1,4-dihydropyridine correspondante sous la forme d'un seul diastéréoisomère (de = 98%). Le clivage de l'auxiliaire chiral est effectué *via* une transestérification dans le méthanol, pour former la DHP méthylque avec 68% de rendement (Schéma 39).

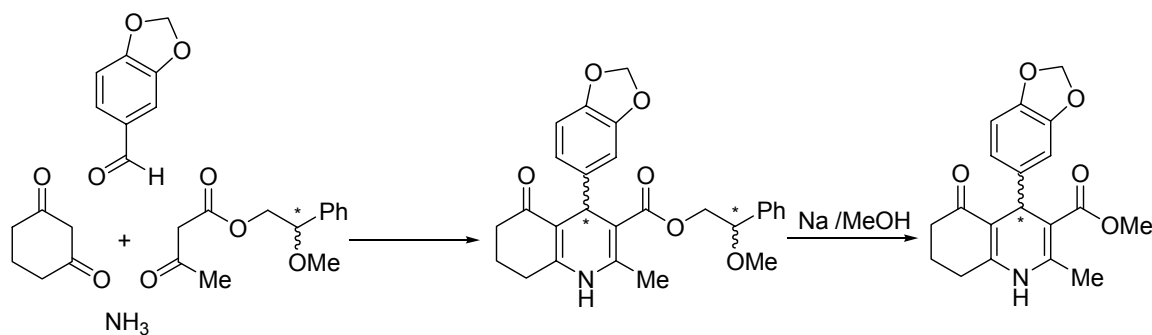


Schéma 39. Synthèse diastéréosélective de DHPs décrite par Rose.

En 2002, Patel a proposé une synthèse asymétrique concise et convergente de composés à structure polyhydroquinoline **XIV** par addition conjuguée de Michael d'une énamine chirale (formée par addition de la (*R*)-(+)-benzylamine sur la 1,3-cyclohexanone) sur une cétone α,β -insaturée.⁷⁷ L'adduit de Michael est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de 70%. Une cyclisation de Hantzsch (Schéma 40), suivie d'une déshydratation en milieu acide permet d'obtenir la 1,4-dihydropyridine **XIV** avec un rendement global de 29%. Après cristallisation lente dans le *n*-butylacétate, cette dernière est obtenue avec un excès énantiomérique de 95%.

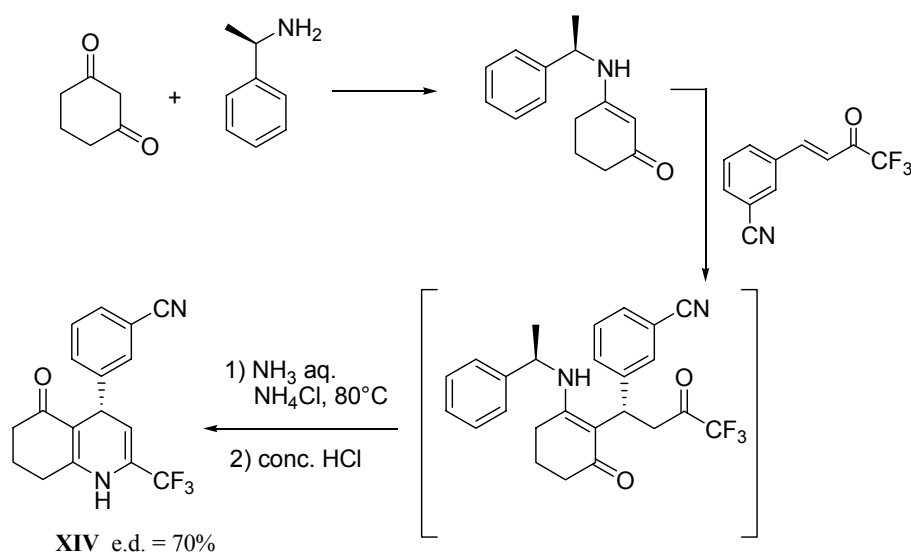


Schéma 40. Synthèse diastéréosélective de DHPs décrite par Patel.

Plus récemment, il a été montré que le phosphazène *N*-vinylique chirale **XV** dérivé du (–)-menthol (Schéma 41) pouvait être un bon intermédiaire de synthèse pour la préparation de 1,4-dihydropyridines optiquement enrichies.⁷⁸ Pour cela, ce phosphazène chirale est condensé

sur un accepteur de Michael dérivé de l'acétoacétate de méthyle pour conduire à la 1,4-dihydropyridine correspondante. Celle-ci est obtenue sous forme de deux diastéréoisomères séparables, selon un rapport 65 :35.

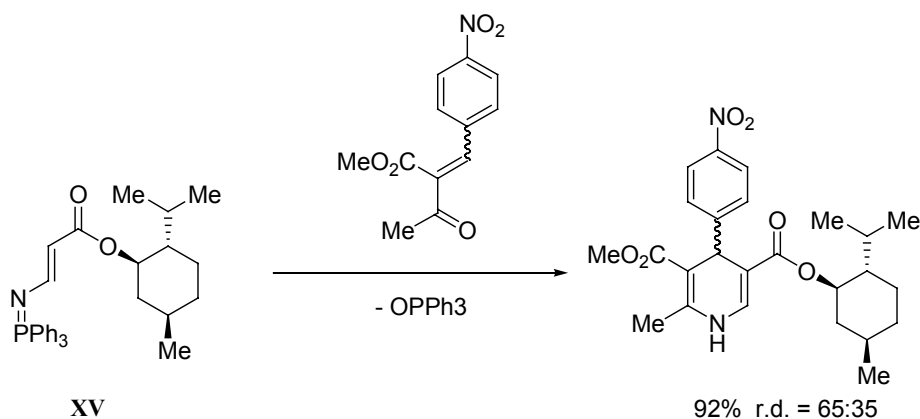


Schéma 41. Synthèse diastéréosélective de DHPs par l'intermédiaire d'un phosphazène.

▪ 2.2. Réduction sélective de pyridines ou sels de pyridinium

Meyers a montré que des nucléophiles tels que le méthyllithium pouvaient s'additionner en position C-4 sur des pyridines pour conduire à des 1,4-dihydropyridines chirales.⁷⁹ Dans la continuité de ces travaux, Schultz a rapporté que l'addition de réactifs de Grignard sur des sels de pyridiniums était plus régiosélective, et supprime ainsi la proportion de 1,2-dihydropyridines formée auparavant.⁸⁰ D'autres études ont ensuite montré que la stéréosélectivité de l'alkylation dépendait principalement de la conformation *syn* ou *anti* du sel de pyridinium.⁸¹⁻⁸²

Il a également été montré que l'addition d'organocuivreux et de cuprates⁸³ conduisait à des 1,4-dihydropyridines avec des rendements de 90% et des excès diastéréomériques de 95%. Ces résultats (Schéma 42) pourraient s'expliquer par la formation d'un cuprate dimérique **XVI** qui délivre le groupement alkyle sur la face *Ré* de la pyridine.

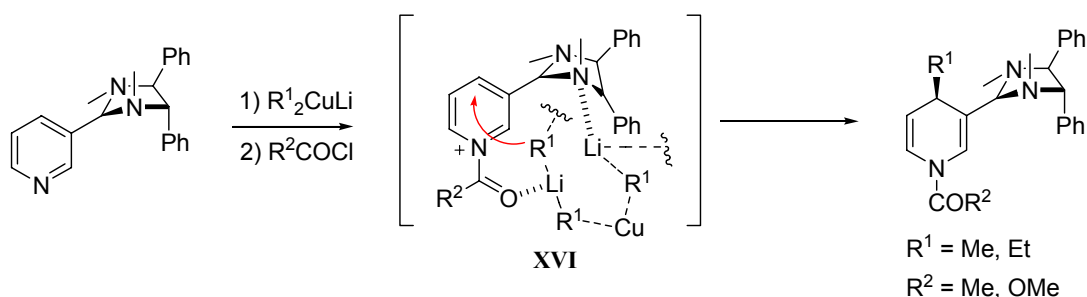


Schéma 42. *Addition diastéréosélective sur un sel de pyridinium par Alexakis.*

Ce type d'addition a aussi largement été développé dans le groupe de Yamada, qui a décrit la préparation de 1,4-dihydropyridines par addition régio- et stéréosélective de réactifs organométalliques⁸⁴ ou d'acétals de cétène silylés⁸⁵ sur des sels de pyridinium possédant des copules soufrées. Il a montré que la stéréosélectivité de l'addition était liée à des interactions intramoléculaires de type $n-\pi$ entre la 1,3-thiazolidine-2-thione et le sel de pyridinium (Schéma 43).⁸⁶ Après l'addition de deux équivalents d'acétal de cétène silylé à température ambiante, la 1,4-dihydropyridine correspondante est obtenue avec un excès diastéréomérique de 95%.

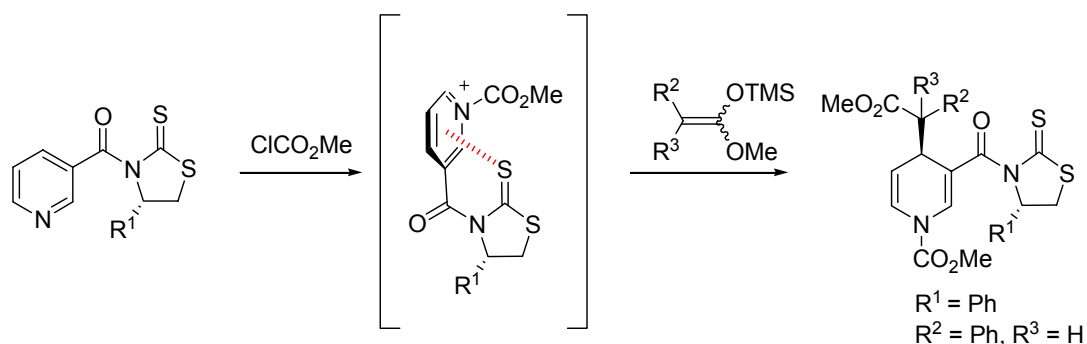


Schéma 43. *Addition diastéréosélective sur un sel de pyridinium par Yamada.*

De manière similaire, ce même groupe a rapporté l'utilisation d'interactions intramoléculaires de type $\pi-\pi$ permettant de contrôler l'addition sélective d'acétals de cétène silylés par différenciation de face de sels de pyridiniums.⁸⁷ Cette méthode s'avère particulièrement efficace et permet d'obtenir les produits attendus avec une diastéréosélectivité de 99% (Schéma 44).

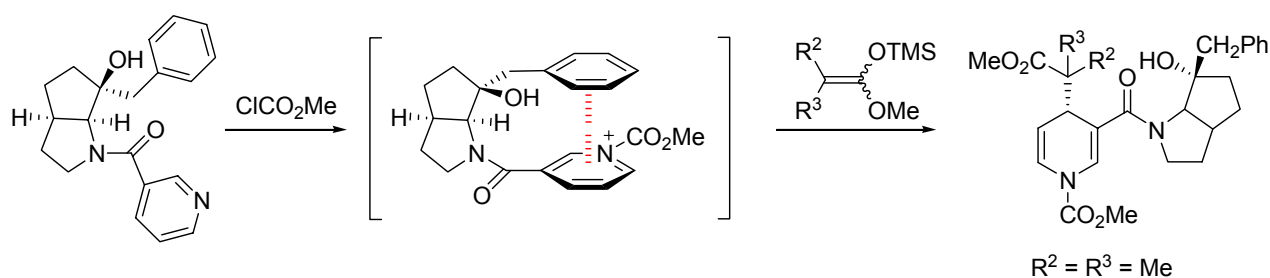


Schéma 44. Réduction diastéréosélective de pyridinium par Yamada.

3. Synthèse de 1,4-dihydropyridines par catalyse énantiosélective

En ce qui concerne les transformations chirales, la catalyse énantiosélective reste la stratégie la plus avantageuse et la plus économique. Lorsque nous avons débuté ce projet de thèse, aucune approche permettant la formation de 1,4-dihydropyridines par catalyse énantiosélective n'avait été décrite. Toutefois, après avoir publié nos premiers résultats concernant la catalyse énantiosélectives de 1,4-dihydropyridines non symétriques en 2007,⁸⁸ il a été rapporté deux nouvelles voies de synthèse utilisant une stratégie similaire.

▪ 3.1. En présence d'acides phosphoriques chiraux

L'exemple rapporté par Gong en 2008, met en jeu la synthèse de 1,4-dihydropyridines à trois-composants, faisant intervenir un aldéhyde aromatique α,β -insaturé, une amine primaire aromatique et un dérivé 1,3-dicarbonylé.⁸⁹ Le catalyseur est un acide phosphorique chiral dérivé du (*R*)-binol partiellement hydrogéné (Schéma 45).

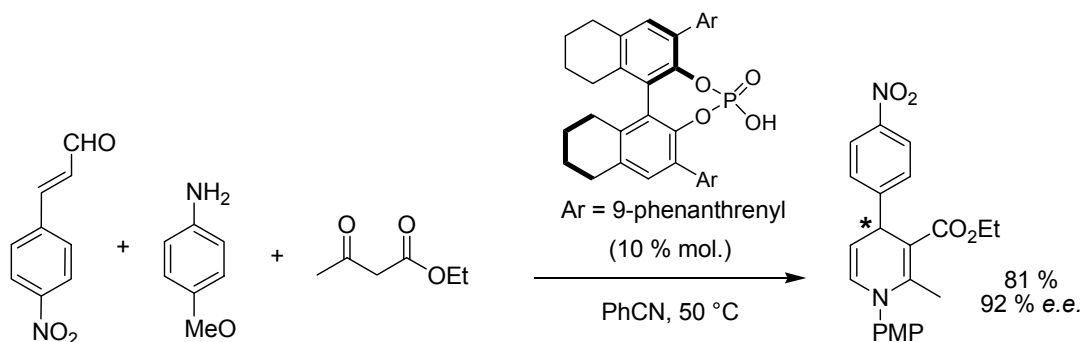


Schéma 45. Synthèse de 1,4-DHPs par catalyse énantiosélective vue par Gong.

Par chauffage dans le benzonitrile à 50 °C, et en présence de 10% molaire de catalyseur, les 1,4-dihydropyridines sont obtenues avec des excès énantiomériques compris entre 19% et 92%. En revanche, cette réaction ne s'applique qu'aux aldéhydes insaturés de type aromatiques et aux dérivés de l'aniline comme source d'azote. En effet, lors de l'utilisation d'aldéhydes insaturés aliphatiques, les rendements chutent à 30% et les excès énantiomériques n'excèdent pas 65%.

Afin d'expliquer l'énantiosélectivité de la réaction, les auteurs proposent la formation d'un sel formé par l'association d'un azabutadiène et de l'acide phosphorique chiral (**XVII**, Schéma 42). Ce sel subit ensuite une addition de type Michael pour conduire à l'adduit **XVIII**. La 1,4-dihydropyridine finale de configuration absolue *R* est enfin obtenue par cyclisation classique de Hantzsch.

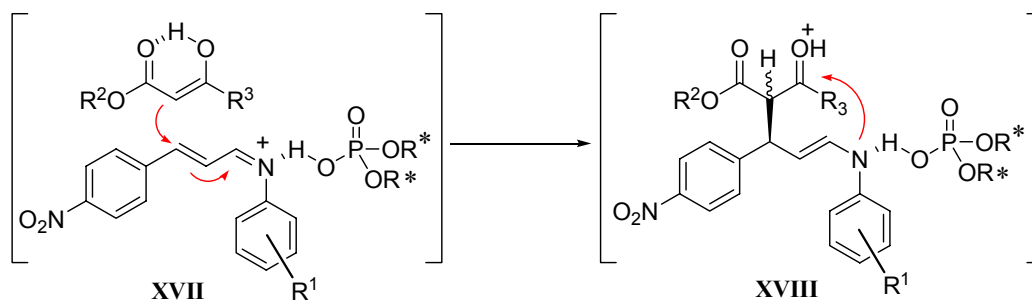


Schéma 46. Mécanisme réactionnel hypothétique selon Gong.

▪ 3.2. En présence de L-proline

Jørgensen a récemment publié la synthèse de 1,4-dihydropyridines chirales par utilisation de la proline comme source de chiralité. Plusieurs dérivés de la *L*-proline ont ainsi été testés et seuls les composés possédant un fort encombrement stérique ont conduit à des résultats significatifs (Schéma 47).⁹⁰

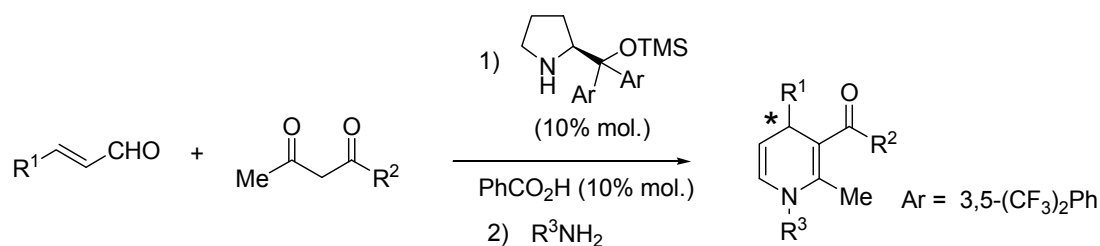


Schéma 47. Synthèse de 1,4-DHPs par catalyse énantiosélective vue par Jørgensen.

Le cycle catalytique proposé par Jørgensen fait intervenir un accepteur de Michael chiral formé par condensation de l'aldéhyde α,β -insaturé et le dérivé du prolinol (**XIX**). La réaction se poursuit par une addition conjuguée de l'énolate sur l'iminium **XX** pour conduire à l'adduit de Michael **XXI**. Par hydrolyse, ce dernier conduit respectivement à **XIX** et à la formation de l'adduit **XXII** (Schéma 44).

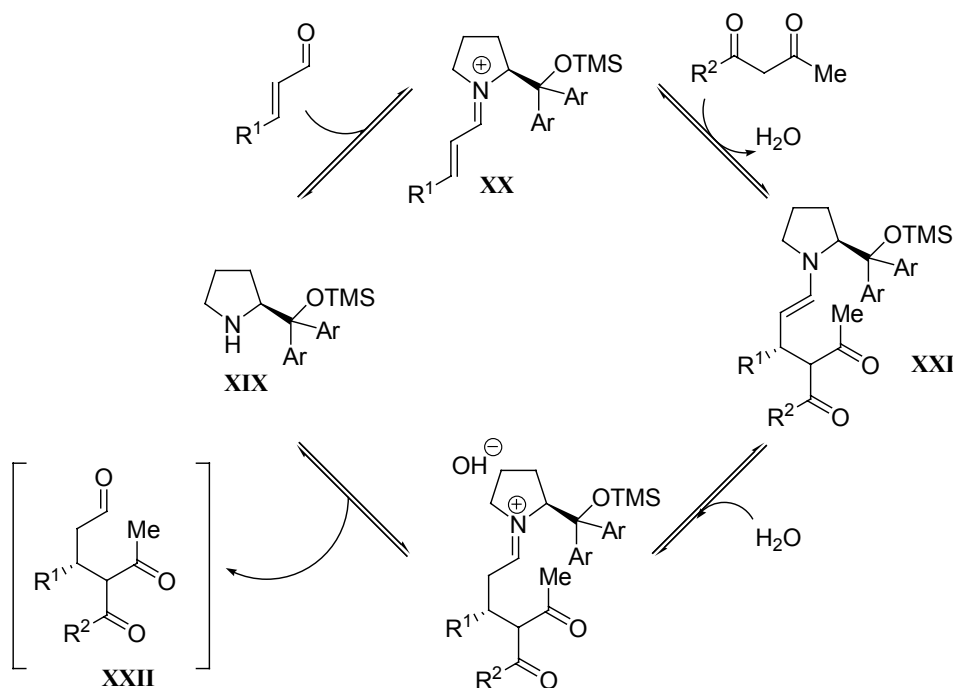


Schéma 48. Mécanisme catalytique selon Jørgensen.

L'introduction d'une amine primaire (R³NH₂) permet ensuite de réaliser la synthèse de la 1,4-dihydropyridine finale de configuration absolue *R* par cyclisation de Hantzsch. Les auteurs mentionnent l'existence d'équilibres réversibles entre chaque intermédiaire réactionnel (Schéma 49).

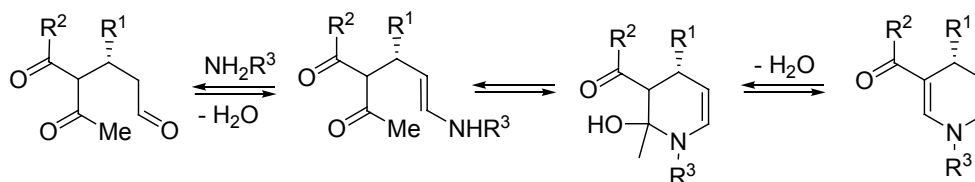


Schéma 49. Réversibilité de la réaction menant à la DHP optiquement active.

Contrairement à l'exemple décrit par Gong, il est intéressant de remarquer que l'utilisation d'aldéhydes aliphatiques conduit à de meilleures stéréosélectivités. En effet, l'emploi du cinnamaldéhyde ($R^1 = \text{Ph}$) conduit à un excès énantiomérique de 38%. Il faut également mentionner dans ce cas les rendements très modérés en 1,4-dihydropyridines (de 20% à 52%), qui s'expliquent par la réversibilité de la réaction de Michael. En effet, lorsque l'on introduit de l'aniline sur l'adduit **XXIII** (Schéma 50), on constate la formation de la 1,4-dihydropyridine attendue, mais également celle de l'énaminoester **XXIV** résultant de la condensation de l'aniline avec l'acétoacétate de méthyle. Notons que la condensation de l'énaminoester **XXIV** et du cinnamaldéhyde conduit à un mélange racémique de la même 1,4-dihydropyridine.

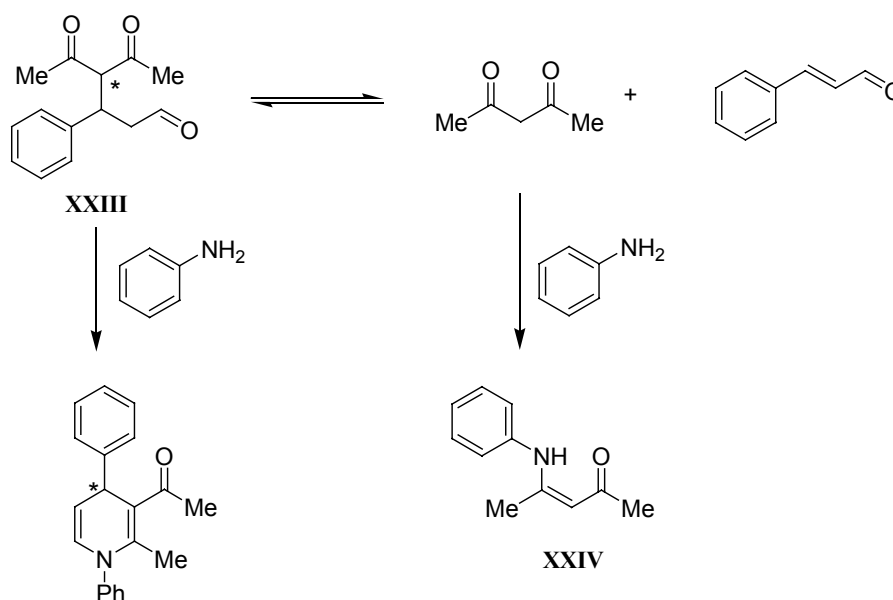


Schéma 50. Mise en évidence de la réversibilité de la réaction.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons pu voir que les 1,4-dihydropyridines représentaient des intermédiaires de synthèse très intéressants pour la chimie. Sans parler de leur potentiel évident dans le domaine thérapeutique non développé ici, nous avons voulu faire ressortir deux propriétés singulières conférées à ces structures.

Tout d'abord, leur forte capacité à s'oxyder : celle-ci leur confère un pouvoir réducteur efficace, mais leur assure cependant une certaine instabilité, surtout en présence de métaux oxydants et d'oxygène.

Ensuite, la particularité de la fonction amine non substituée sur des système non symétriques : en effet, la présence d'une telle fonction en fait des hétérocycliques possédant deux fonctions énamines qui peuvent être parfaitement discriminés en terme de régiosélectivité, pouvant conduire à de nombreuses structures polysubstituées.

Parmi les diverses stratégies de synthèse innovantes permettant la formation de 1,4-dihydropyridines non symétriques, nous avons vu qu'un certain nombre mettait en jeu des processus catalytiques, par utilisation de divers acides de Lewis et de Brønsted. Cependant, il faut noter que les seuls exemples rapportant la synthèse de structures partiellement substituées (et donc possédant une fonction amine réactive) impliquent souvent la formation de 1,4-dihydropyridines possédant des groupements aryles portés par l'atome d'azote, faisant de ces amines des composés difficiles à déprotéger.

De nombreux travaux de recherche ont enfin été réalisés dans le domaine de la synthèse stéréosélective de 1,4-dihydropyridines. Néanmoins, au commencement de ces travaux de thèse, aucune voie catalytique énantiosélective n'avait encore été développée.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- ¹ S. E. Epstein, D.R. Rosing, C.R. Conti *Am. J. Cardiol.* **1985**, 55, 1.
- ² E. Wehinger, R. Gross *Ann. Rep. Med. Chem.* 21 **1986**, 85.
- ³ R. M. Godfraind *Pharmacol. Rev.* **1986**, 38, 321.
- ⁴ D. A. Weiner *Pharmacotherapy* **1988**, 72, 83.
- ⁵ D. J. Triggle Ion Channels, in: C.R. Clark, H. Moos (Eds.) *Drug Discovery Technologies*, John and Wiley Sons, Chichester, **1990**.
- ⁶ K. J. Bielefeldt *Lab. Clin. Med.* **1999**, 133, 469.
- ⁷ W. A. Catterall *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* **2000**, 16, 521.
- ⁸ D. J. Triggle *Cell Mol. Neurobiol.* **2003**, 23, 293.
- ⁹ D.J. Triggle *Mini Rev. Med. Chem.* **2003**, 3, 215.
- ¹⁰ R. Budriessi, A. Bisi, P. Ioan, A. Rampa, S. Gobbi, F. Belluti, L. Piazzzi, P. Valenti, A. Chiarini *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3423.
- ¹¹ C. Şafak, R. Şimşek *Mini Rev. Med. Chem.* **2006**, 6, 747.
- ¹² A. Fleckenstein *Circ. Res.* **1983**, 52, 13.
- ¹³ M. Epstein. In: Hanley, Belfus (Eds.) *Calcium Antagonists in Clinical Medicine*, Philadelphia, **2002**.
- ¹⁴ a) R. A. Janis, D.J. Triggle *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223. b) U. Rose *Pharm. Acta Helv.* **1990**, 65, 178. c) U. Rose *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 237. d) U. Rose *Arzn Forsch. Drug Res.* **1991**, 41, 3, 199.
- ¹⁵ a) C. Şafak, R. Şimşek, Y. Altaş, S. Boydağ, K. Erol *Boll. Chim. Farm.* **1997**, 136, 665. b) R. Şimşek U.B. İsmailoğlu, C. Şafak, I.S. Erdemli *Il Farmaco* **2000**, 55, 665. c) R. Şimşek, C. Şafak, K. Erol, B. Sirmagül *Pharmazie* **2001**, 56, 665. d) R. Şimşek, C. Şafak, K. Erol, B. Sirmagül *Arzneim. Forsch. Drug Res.* **2001**, 51, 959. e) R. Şimşek, C. Şafak, K. Erol, Ş . Ataman, M. Ülgen, A. Linden *Arzneim. Forsch. Drug Res.* **2003**, 53, 159. f) E. Kısmetli, C.

Şafak, K. Erol, B. Sirmagül, A. Linden *Arzneim. Forsch. Drug Res.* **2004**, *54*, 371. A. Davood, N. Mansouri, D. A. Rerza, H. Shafaroudi, E. Alipouur, A. Shafiee *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2006**, *339*, 299. g) R. Miri, K. Javidnia, H. Sarkarzadeh, B. Hemmateennejad *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *15*, 4842. h) J. B. Sainani, A.C. Shah, V.P. Arya *Ind. J. Chem.* **1994**, *33B*, 526. i) L. M. Yagupolskii, I.I. Maletina, K. I. Petko, D. V. Fedyuk, R. Handrock, S.S. Shavaran, B.M. Klebanov, S. Herzig *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 87.

¹⁶ A. Hantzsch *Justus Liebigs Ann Chem* **1882**, 215, 1.

¹⁷ a) J. J. V. Eynde, A. Mayence *Molecules* **2003**, *8*, 381. b) C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957. c) P. A. Hopes, A. J. Parker, I. Patel *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 4957. d) J. Moreau, J.-P. Hurvois, Mbaye Diagne Mbaye, J.-L. Renaud, dans *Targets in Heterocyclic Systems, Chemistry and Properties*, *12*, Eds. O. Attanasi and D. Stinelli, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2009** sous presse.

¹⁸ a) H. Konno, K. Sakamoto, O. Ishitani *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4061. b) T. Muramatsu, A. Toyota, M. Kudou, Y. Ikegami, M. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7249. c) C. Podevin, M. Grignon-Dubois, G. Nuissier, J.-C. Gauffre, B. Rezzonico, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9233. d) J. MacTavish, G. R. Proctor, J. Redpath, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2545. e) K. J. McCullough, J. MacTavish, G. R. Proctor, J. Redpath, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2553. f) T. J. Donohoe, A. J. McRiner, M. Helliwell, P. Sheldrake, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1435.

¹⁹ a) R. Lavilla, X. Barón, O. Coll, F. Gullón, C. Masdeu, J. Bosch *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10001. b) G. Zhao, U. C. Deo, B. Ganem *Org. Lett.* **2001**, *3*, 201. c) S. Obika, T. Nishiyama, S. Tatematsu, M. Nishimoto, K. Miyashita, T. Imanishi *Heterocycles* **1997**, *44*, 537. d) H. Sakagami, T. Kamikubo, K. Ogasawara *Chem. Commun.* **1996**, 1433.

²⁰ A. J. Birch, E. Karakhanov *Chem. Commun.* **1975**, 480.

²¹ a) M.-L. Bennasar, C. Juan, J. Bosch *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9275. b) M.-L. Bennasar, C. Juan, J. Bosch *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 585. c) B. Guilloteau-Bertin, D. Compère, L.

- Gil, C. Marazano, B. C. Das *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1391 d) Ohno, S. Oda, N. Yamazaki *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 399. e) J. Pabel, G. Höfner, K. T. Wanner *Bioorg Med. Chem.Lett.* **2000**, 10, 1377. f) E. Le Gall, C. Gosmini, J.-Y. Nédélec, J. Périchon *Tetrahedron* **2001**, 57, 1923. g) C. Xie, M. T. C. Runnegar, B. B. Snider *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5017. h) W.-L. Chia, S.-W. Shen, H.-C. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2177. i) G. R. Heintzelman, W.-K. Fang, S. P. Keen, G. A. Wallace, S. M. Weireb *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8851. j) T.-P. Loh, P.-L. Lye, R.-B. Wang, K.-Y. Sim *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7779.
- ²² a) L.-F. Tietze, K. Bruggemann *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 540. b) D. Horwell, J. Deyrup *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 485. c) A. I. Meyers, D. M. Stout, T. Takaya *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1260. d), D. M. Stout, T. Takaya Stout, A. I. Meyers *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 563. e) A. Sammour, M. Selim, M. Nour Eldeen *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 139. f) A. Demoulin, H. Gorissen, A. Hesbain-Frisque, L. Ghosez *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4409.
- ²³ U. Eisner, J. Kuthan *J. Chem. Rev.* **1972**, 72, 1.
- ²⁴ D. M. Stout, A. I. Mayers *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223.
- ²⁵ S. Goldmann, J. Stoltefuss *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1559.
- ²⁶ R. Lavilla *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141.
- ²⁷ S. H. Mashraqui, M. A. Karnik *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4895.
- ²⁸ M. M. Heravi, F. K. Behbahani, H. A. Oskooie, R. H. Shoar *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2775.
- ²⁹ S. H. Mashraqui and M. A. Karnik *Synthesis* **1998**, 713.
- ³⁰ R. S. Varma and D. Kumar *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 21.
- ³¹ K.-Y. Ko and J.-Y. Kim *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3207.
- ³² D. J. Wallace, A. D. Gibb, I. F. Cottrell, D. F. Kennedy, K. M. J. Brands, U. H. Dolling *Synthesis* **2001**, 1784.
- ³³ D. L. Commins, R. S. Al-Awar *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4098.

- ³⁴ X.-Q. Zhu, H.-Y. Wang, J.-S. Wang, Y.-C. Liu *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 344. Pour une étude mécanistique : X.-Q. Zhu, Y.-C. Liu, J.-P. Cheng *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8980.
- ³⁵ Y. Inouye, J. Oda, N. Baba *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J. D. Eds.; Academic Press: New York, **1983**, *2*, 91. b) V. A. Burgess, S. G. Davies, R. T. Skerlj *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 299.
- ³⁶ Y. Ohnishi, M. Kagami, A. Ohno *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4766.
- ³⁷ a) S. Obika, T. Nishiyama, S. Tatematsu, K. Miyashita, C. Iwata, T. Imanishi *Tetrahedron* **1997**, *53*, 593. b) S. Obika, T. Nishiyama, S. Tatematsu, K. Miyashita, T. Imanishi *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3073. c) K. Miyashita, M. Nishimoto, T. Ishino, H. Murafuji, S. Obika, O. Muraoka, T. Imanishi *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4279.
- ³⁸ M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick *Synlett* **2006**, 1071.
- ³⁹ a) M. Rueping, A.P. Antonchick *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 4646. b) M. Rueping, A. P. Antonchick *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562.
- ⁴⁰ a) M. Rueping, T. Theissmann, A. P. Antonchick *Synlett*, **2006**, 1071. b) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 3765.
- ⁴¹ M. Rueping, T. Theissmann, S. Raja, J. W. Bats *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1001.
- ⁴² a) S. Mayer, B. List *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193. b) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.
- ⁴³ S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074.
- ⁴⁴ R. Lavilla, F. Gullón, X. Barón, J. Bosch *Chem. Commun.* **1997**, 213.
- ⁴⁵ R. Lavilla, O. Coll, R. Kumar, J. Bosch *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2728.
- ⁴⁶ R. Lavilla, R. Kumar, O. Coll, C. Masdeu, A. Spada, J. Bosch, E. Espinosa, E. Molins *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1763.
- ⁴⁷ R. Lavilla, O. Coll, M. Nicolàs, B. Sufi, J. Torrents, J. Bosch *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2997.
- ⁴⁸ S. Fukuzumi, Y. Fujii and T. Suenobu *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10191.

- ⁴⁹ S. Yamada, I. Jahan *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8673.
- ⁵⁰ a) P. M. Pihko *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2062. b) C. Bolm, T. Rantanen, I. Schiffrers, L. Zani *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1758. c) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1924. d) S. J. Connon *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 3909. e) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999.
- ⁵¹ a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1520. b) S. J. Connon *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418. c) X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.-Z. Gong *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14802. d) C. O. Kappe, F. S. Falsone *Synlett* **1998**, 718.
- ⁵² G. Bartoli, K. Babbiuch, M. Bosco, A. Carlone, P. Galzerano, P. Melchiorre, L. Sambri, *Synlett*, **2007**, 2897.
- ⁵³ R. Sridhar, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 2465.
- ⁵⁴ A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni *Synlett*, **2008**, 4, 509.
- ⁵⁵ S. Ko, C. F. Yao, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7293.
- ⁵⁶ V. Sridharan, P. T. Perumal, C. Avendaño, J. C. Menendez *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4407.
- ⁵⁷ J. R. Pfister *Synthesis* **1990**, 689.
- ⁵⁸ G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, C. S. Reddy, J. S. Yadav *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4129.
- ⁵⁹ S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C. F. Yao *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 5771.
- ⁶⁰ N. Tewari, N. Dwivedi, R. P. Tripathi *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9011.
- ⁶¹ S. S. Bisht, N. Dwivedi, R. P. Tripathi *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1187.
- ⁶² W. H. Correa, J. L. Scott *Green Chemistry* **2001**, 3, 296.
- ⁶³ A. Kumar, R. A. Maurya *Tetrahedron* **2007**, 63, 1946.
- ⁶⁴ A. Kumar, R. A. Maurya *Tetrahedron* **2008**, 64, 3477.
- ⁶⁵ A. Kumar, R. A. Maurya *Synlett* **2008**, 6, 883.
- ⁶⁶ B. Dac, K. Suneel, K. Venkateswarlu, B. Ravikanth *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 366.
- ⁶⁷ S. Caccamese, R. Chillemi, G. Principato *Chirality* **1996**, 8, 281.

- ⁶⁸ B. B. Samuelsson, M. Norlander, P. Toren Pharmaceutical composition containing enantiomeric dihydropyridines for treatment of neurodegenerative disease. PCT Int. Appl. WO 94, 14441. Chem. Abstr: 121, 544, **1994**.
- ⁶⁹ X. K. Holdgrün, C. J. Sih *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3465.
- ⁷⁰ A. Sobolev, M. C. R. Franssen, G. Duburs, A. de Groot *Biocatalysis and Biotransformation* **2004**, 22, 231
- ⁷¹ Y. Hirose, K. Kariya, I. Sasaki, Y. Kurono, K. Achiwa *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3441.
- ⁷² A. Sobolev, M. C. R. Franssen, B. Vigante, B. Cekavicus, N. Makarova, G. Duburs, A. de Groot *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3251.
- ⁷³ R. Davis, J. R. Kern, L. J. Kurz, J. R. Pfister *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7873.
- ⁷⁴ D. Enders, S. Müller, A. S. Demir *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6437.
- ⁷⁵ a) A. Kakui, H. Ikawa, N. Kobayashi, Y. Isowa *Chem. Abstr.* **1989**, 110, 95014. b) K. Kataoka, H. Sugano, H. Yamaguchi *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 143156.
- ⁷⁶ U. Rose, M. Dräger *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2238.
- ⁷⁷ I. Ashworth, P. Hopes, D. Levin, I. Patel, R. Salloo *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4931.
- ⁷⁸ F. Palacios, E. Herrán, G. Rubiales, C. Alonso *Tetrahedron* **2007**, 63, 5669.
- ⁷⁹ (a) A. I. Meyers, T. Oppenlaender *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 920; (b) A. I. Meyers, T. Oppenlaender *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1989.
- ⁸⁰ A. G. Schultz, L. Flood *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 838.
- ⁸¹ A. Ohno, S. Oda, N. Yamazaki *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 399.
- ⁸² F. Rezgui, P. Mangeney, A. Alexakis *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6241.
- ⁸³ a) R. Gosmini, P. Mangeney, A. Alexakis, M. Commerçon, J.-F. Normant *Synlett*, **1991**, 111. b) P. Mangeney, R. Gosmini, S. Rassou, M. Commerçon, A. Alexakis *J. Org. Chem* **1994**, 59, 1877.
- ⁸⁴ a) S. Yamada, M. Ichikawa *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4231. b) S. Yamada, I. Jahan *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8673.

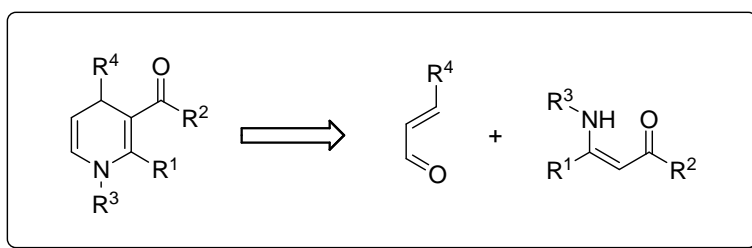
- ⁸⁵ S. Yamada, T. Misono, M. Ichikawa, C. Morita *Tetrahedron* **2001**, 57, 8939.
- ⁸⁶ S. Yamada, C. Morita *Chem. Lett.* **2001**, 1034.
- ⁸⁷ a) S. Yamada, M. Saitoh, T. Misono *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5853. b) S. Yamada, C. Morita *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8184.
- ⁸⁸ J. Moreau, A. Duboc, C. Hubert, J.-P. Hurvois, J.-L. Renaud *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8647.
- ⁸⁹ J. Jiang, J. Yu, X.-X. Sun, Q.-Q. Rao, L.-Z. Gong *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 46, 1.
- ⁹⁰ P.T Franke, R.L. Johansen, S. Bertelsen, K.A. Jørgensen *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 216.

Chapitre 2

**Synthèse racémique de
1,4-dihydropyridines non
symétriques par catalyse acide**

Introduction

Comme l'a montré certains de nos exemples précédents, la synthèse de 1,4-dihydropyridines non symétriques peut être réalisée par condensation d'aldéhydes α,β -insaturés sur des β -énaminoesters substitués. Cette réaction suit un processus d'addition conjuguée de l'énaminoester sur l'aldéhyde, considéré pour sa part comme un accepteur de Michael, donc la fonction carbonyle peut être activée par catalyse acide.



Nous décrirons dans ce chapitre, l'obtention de telles 1,4-dihydropyridines en utilisant cette stratégie, en suivant différentes voies catalytiques. Ainsi, il se divisera en quatre parties :

- Dans une première partie, nous décrirons la synthèse de β -énaminoesters, catalysée à l'aide d'acides de Lewis. Nous étudierons ainsi l'influence des différents paramètres fonctionnels (nature des substrats de départ), ainsi que réactionnels (conditions de réaction) sur la réactivité.
- Dans une seconde partie, nous présenterons la synthèse de 1,4-dihydropyridines polysubstituées catalysée par des acides de Lewis, en montrant également l'influence des conditions de réaction (catalyseurs, substrats...).
- La troisième partie développera cette même approche, catalysée cette fois par des composés hybrides organiques/inorganiques polysilsesquioxanes, suite à une étude menée en collaboration avec la compagnie *Hybrid Catalysis BV*, aux Pays-Bas.
- Enfin, la dernière partie décrira une approche catalysée à l'aide d'acides de Brønsted, et particulièrement *via* l'utilisation d'acides phosphoriques bicycliques.

I. Synthèse des précurseurs β -énaminoesters par activation acide de Lewis.

1. Rappels bibliographiques

Les β -énaminones fonctionnalisées sont des intermédiaires de synthèse combinant à la fois la nucléophilie de leur fonction énamine et l'électrophilie de leur fonction énone. Ils entrent dans l'élaboration de composés biologiquement actifs comme les α -¹ et β -aminoacides², les alcaloïdes,³ les peptides,⁴ ou participent à la construction de nombreux systèmes hétérocycliques.⁵ Cependant, on ne recense à ce jour que très peu de synthèses permettant un accès direct aux β -énaminoesters ou aux β -aminoacrylates. On peut tout de même citer l'addition d'esters ou d'énolates d'amides sur des tosylimines (voie A),⁶ sur des imines halogénées (voie B),⁷ sur des nitriles (voie C),⁸ ou encore l'addition d'énamines⁹ ou d'imines¹⁰ sur des acides carboxyliques activés (voie D) (Figure 1).

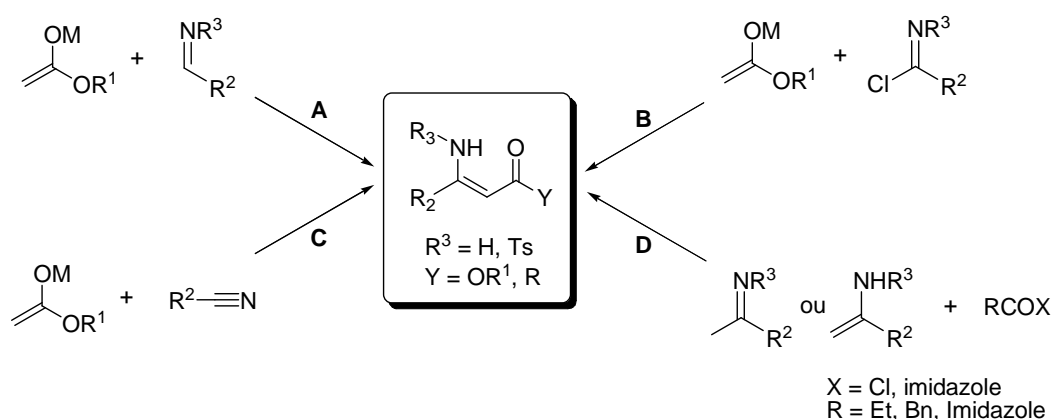


Figure 1. Diverses stratégies pour la synthèse de β -énaminones.

La voie d'accès la plus rapide demeure la condensation directe d'amines sur des dérivés β -dicarbonylés, dans un solvant apolaire tel que le toluène, de manière à pouvoir retirer l'eau formée au cours de la réaction par distillation azéotropique (Schéma 1).¹¹⁻¹²

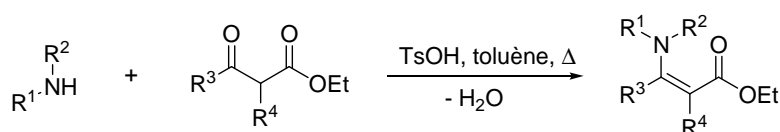


Schéma 1. Synthèse directe de β -énaminones.

Les amines primaires se condensent également avec des composés β -dicarboxylés dans l'eau pour former les énamines correspondantes.¹³ Certaines procédures ont été reportées, mettant en jeu différents catalyseurs tels que Al_2O_3 ,¹⁴ SiO_2 ,¹⁵ K10-montmorillonite,¹⁶ NaAuCl_4 ¹⁷ ou par activation micro-ondes.¹⁸ Toutefois, ces méthodes souffrent généralement de faibles sélectivités (dus à la transformation du β -cétoester en β -cétoamide) et de rendements parfois modestes, liés aux conditions drastiques de réaction. Nous avons cherché à développer une méthode simple, efficace, et sélective destinée à la préparation de β -énaminoesters.

2. Synthèse de β -énaminoesters par catalyse acide de Lewis

De nombreuses réactions peuvent être catalysées par les acides de Lewis,¹⁹ et ceci, en raison de leur grande tolérance à de nombreuses conditions opératoires.²⁰

Récemment, il a été montré dans notre groupe que les sels de zinc tels que $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ pouvaient être des catalyseurs efficaces pour la formation de β -énaminoesters et de β -dicétones par condensation d'amines primaires sur des β -dicétones ou dicétoesters.²¹

Depuis quelques années, le chlorure de fer III est aussi apparu comme étant un acide de Lewis²² permettant de réaliser de nombreuses transformations organiques, dans des conditions très douces. De plus, les sels de fer sont non toxiques, peu onéreux et également très faciles à manipuler.

Nous avons testé l'activité catalytique de FeCl_3 au cours d'une réaction modèle mettant en jeu la benzylamine et l'acétoacétate de méthyle (Schéma 2). La réaction est réalisée à température ambiante dans le dichlorométhane en présence 5% molaire de catalyseur et de sulfate de magnésium comme desséchant. Après traitement et purification, le β -énaminoester **1** a pu être obtenu avec un rendement de 92%.²³

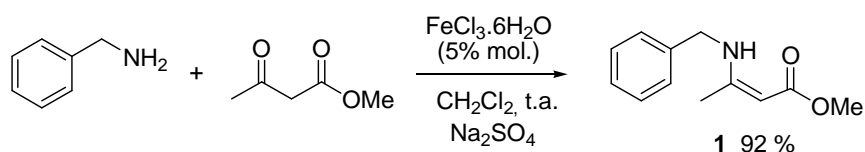
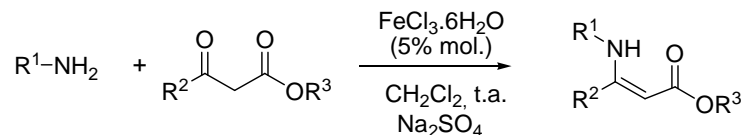


Schéma 2. Synthèse directe de β -énaminoesters catalysée par FeCl_3 .

En suivant ces conditions opératoires nous avons préparé divers β -énaminoesters en faisant varier les amines et les β -cétoesters mis en jeu. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1.



Entrée	R ¹	R ²	R ³	Composé	Rendement (%)
1	Bn	Me	^t Bu	2	92
2	Bn	Me	Me	3	93
3	Bn	Me	Et	4	97
4	Ph	Me	Me	5	96
5	Bn	Ph	Et	6	44
6	ⁱ Pr	Me	Me	7	76
7	CH(CH ₃)Ph	Me	Me	8	99
8	CH ₃ CO	Me	Et	9	91
9	ⁱ Pr	Me	^t Bu	10	89
10	Ph	Me	^t Bu	11	90
11	Ph	Me	Et	12	87
12	C ₄ H ₉	Me	Me	13	86
13	ⁱ Pr	Me	Et	14	71

Réactions effectuées avec 20 mmol de dérivé dicarboxylé, 30 mmol d'amine, 5% molaire de FeCl₃·6H₂O, 30 mmol de Na₂SO₄ (150 mg) dans 20 mL de dichlorométhane.

Tableau 1. Synthèse des énaminoesters **2** à **14**.

De manière générale, nous pouvons donc voir que les rendements obtenus sont très satisfaisants, et ceci quelque soit la nature de l'amine primaire mise en jeu (groupement aromatique ou aliphatique). En revanche, on peut noter que l'utilisation d'un cétoester substitué par un groupement phényle en position R² (entrée 5, tableau 1) entraîne une diminution importante du rendement. Il est intéressant de remarquer que dans tous les cas, seuls les isomères de configuration Z sont obtenus.

II. Synthèse de 1,4-dihydropyridines non symétriques catalysées à l'aide d'acides de Lewis.

1. Etudes préliminaires

Nous avons donc testé la réactivité de ces β -énaminoesters vis-à-vis de divers aldéhydes α,β -insaturés, pour conduire à de nouvelles 1,4-dihydropyridines non symétriques.

Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre précédent, des acides de Lewis tels que les perchlorates de zinc, d'aluminium ou de magnésium,²⁴ des dérivés d'acides boroniques,²⁵ ou des dérivés du cérium IV,²⁶ ou de l'iode²⁷ ont été utilisés pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines. Cependant, une approche mettant en jeu de tels substrats et permettant une grande flexibilité au niveau des substituants n'avait pas été réalisée (Schéma 3).

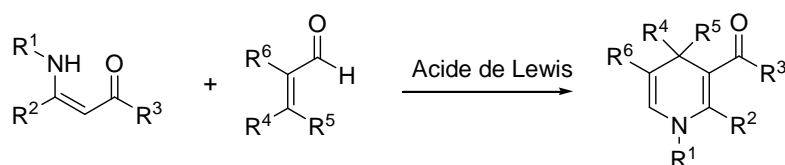
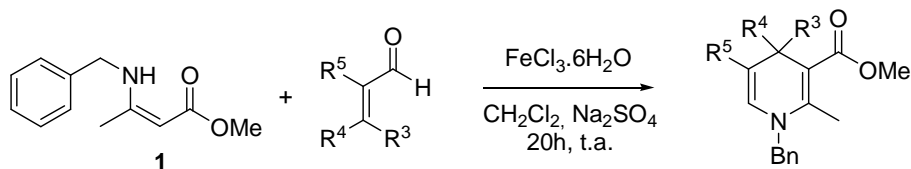


Schéma 3. Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir de β -énaminoesters.

Lors d'études préliminaires, il s'est avéré que les meilleurs résultats étaient obtenus en mettant en jeu des dérivés du fer III avec une charge catalytique de 5% molaire.²⁸ Les réactions sont réalisées dans le dichlorométhane, sous argon à température ambiante et en présence d'un desséchant tel que le sulfate de sodium. Après 15 heures d'agitation, diverses 1,4-dihydropyridines ont pu être obtenues à partir de l'énaminoester **1** et d'aldéhydes α,β -insaturés (Tableau 2), avec de bonnes conversions comme dans le cas du cinnamaldéhyde (entrée 1, tableau 2). Cependant, lorsque l'aldéhyde est disubstitué en position C-3 ($R^3 \neq H$) comme dans le cas du citral, nous remarquons que la conversion en produit attendu chute considérablement (entrée 4, Tableau 2).



Entrée	Aldéhyde	Dihydropyridine	Conversion (%)
1			>95
2			80
3			75
4			50

Réactions effectuées avec 0.6 mmol d'aldéhyde, 0.5 mmol d'énaminoester **1**, 5% molaire de FeCl₃.6H₂O, 150 mg de Na₂SO₄ (1.05 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂. Agitation pendant 15 h.

Tableau 2. Synthèse directe de 1,4-DHPs catalysée par FeCl₃

2. Résultats : Etude et optimisation

Compte tenu de ces résultats, il nous a semblé intéressant de réaliser une étude plus poussée de façon à rendre cette réaction applicable à une plus grande variété de substrats.

▪ 2.1. Influence du catalyseur

De nombreux acides de Lewis dérivés pour la plupart de triflates et de chlorures de métaux de transition, ou de lanthanides, ont été testés à savoir : Cu(OTf)₃, Sc(OTf)₃, Y(OTf)₃, Ag(OTf), Tl(OTf), Zn(OTf)₂, Zn(OAc)₂, FeCl₃.6H₂O, Ag₂CO₃, Ag(SbF₆), Ag(BF₄), Ti(O^{*i*}Pr)₄, Cr(acac)₃, CrCl₃.6H₂O, CrCl₃, VCl₃, MnCl₂, Mn(OAc)₂, Ni(acac)₂, Cu(OAc)₂, CuBF₄, NiCl₂.6H₂O, RuCl₃.3H₂O, AuCl₃, PtCl₂, AuCl(P(Ph)₃), (Nd(OTf)₃, Ce(OTf)₃, Lu(OTf)₃),

NdCl₃.6H₂O, CeCl₃.6H₂O, ErCl₃.6H₂O, DyCl₃.6H₂O et EuCl₃.6H₂O.

La réaction modèle pour cette étude a mis en jeu un équivalent de (Z)-methyl-3-benzylamino-but-2-enoate **1** avec 1,2 équivalents de citral **15** (aldéhyde le moins réactif dans l'étude précédente). Le temps de réaction est fixé à cinq heures et la quantité de catalyseur à 5% molaire. La formation du produit attendu ainsi que la mesure du taux de conversion sont évalués par RMN ¹H, par l'apparition de deux signaux sous la forme de doublets vers 5 ppm et 6 ppm correspondants aux deux protons éthyléniques (positions C-5 et C-6 de la 1,4-dihydropyridine), ainsi que celle d'un carbone quaternaire hybridé sp³ vers 35 ppm en RMN ¹³C, correspondant au carbone C-4 de la 1,4-dihydropyridine). Seuls les résultats les plus caractéristiques sont regroupés dans le tableau 3.

Entrée	Acide de Lewis	Conversion (%)	Rendement (%)
1	—	0	—
2	CuBF ₄	20	—
4	FeCl ₃ .6H ₂ O	22	—
5	Lu(OTf) ₃	34	—
6	VCl ₃	27	3
7	Zn(OTf) ₃	43	32
8	Sc(OTf) ₃	70	40
9	Y(OTf) ₃	69	48
10	La(OTf) ₃	55	50

Réactions effectuées avec 0.6 mmol d'aldéhyde, 0.5 mmol de **1**, 5% molaire d'acide de Lewis, 150 mg de Na₂SO₄ (1,05 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂. Agitation pendant 5 h.

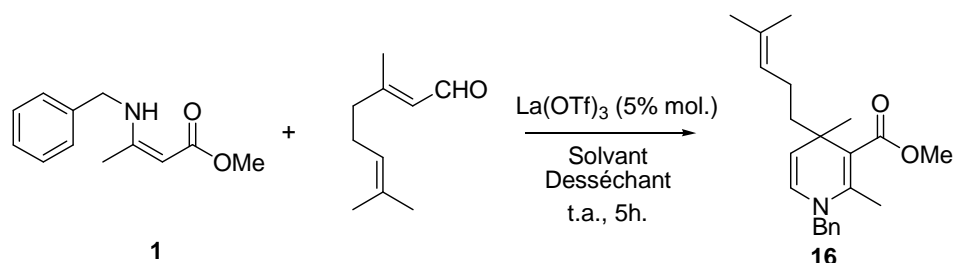
Tableau 3. Influence de l'acide de Lewis pour la synthèse de **16**.

En l'absence de catalyseur, aucune conversion n'est observée, et la totalité des produits de départ est récupérée dans le mélange réactionnel (entrée 1, Tableau 3). Dans le cas des sels de cuivre, de lutécium, et de vanadium, on observe de faibles conversions et les rendements

obtenus après purification sur gel de silice sont nuls. Dans le cas du chlorure de fer III, on observe un taux de conversion de 22% mais également l'absence de 1,4-dihydropyridine après purification. En revanche, l'utilisation de triflates de zinc, de scandium, d'yttrium et de lanthane est beaucoup plus satisfaisante puisqu'elle permet d'obtenir le produit attendu avec des rendements compris entre 32% et 50% après purification.

2.2. *Influence du solvant et du desséchant*

Nous avons ensuite cherché à comparer l'influence de différents solvants en présence de triflate de lanthane (Tableau 4).



Entrée	Solvant	Constante diélectrique (ϵ)	Moment dipolaire (μ)	Desséchant	Conversion (%)
1	CH ₂ Cl ₂	8,93	1,55	Na ₂ SO ₄	55
2	CHCl ₃	4,81	1,25	Na ₂ SO ₄	0
4	Toluène	2,38	0,43	Na ₂ SO ₄	17
5	THF	7,58	1,75	Na ₂ SO ₄	10
6	Ethanol	24,5	1,74	Na ₂ SO ₄	0
7	CH ₃ CN	37,0	3,87	Na ₂ SO ₄	0
8	Acétone	20,7	2,86	Na ₂ SO ₄	0
9	CH ₂ Cl ₂	8,93	1,55	-----	45

Réactions effectuées avec 0.6 mmol de citral, 0.5 mmol d'énaminoester, 5% molaire de La(OTf)₃, 150 mg de Na₂SO₄ dans 5 mL de CH₂Cl₂. Agitation pendant 5h.

Tableau 4. *Influence du solvant pour la synthèse de 16.*

L'utilisation de solvants protiques comme l'éthanol, ou de solvants aprotiques polaires à constante diélectrique élevée comme l'acétonitrile ou l'acétone, conduit à l'absence de conversion. Ceci est vraisemblablement dû à une solvation trop forte du cation La III dans le milieu. En revanche, l'utilisation de solvants aprotiques apolaires possédant des constante

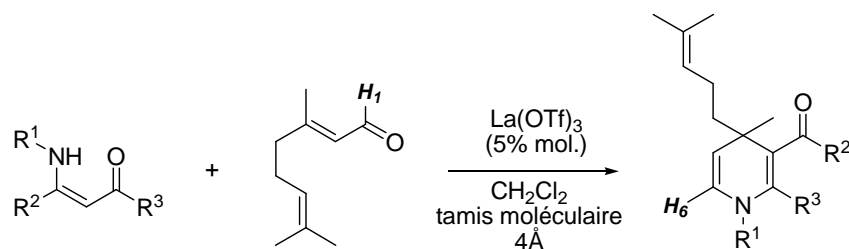
diélectriques moins élevées, tels que le THF, le toluène ou le dichlorométhane, conduit à des taux de conversions respectifs de 10%, 17%, et 55%. Ces solvants et en particulier le dichlorométhane permettent probablement une bonne solvation du catalyseur, tout en autorisant une meilleure interaction du cation La III avec le substrat. On observe également qu'en l'absence de desséchant, les conversions sont légèrement plus faibles mais restent acceptables (entrée 9, Tableau 4).

▪ 2.3. Influence de la charge du catalyseur

Afin de déterminer la charge optimale de catalyseur nous avons effectué cette même réaction en utilisant successivement 2%, 5%, puis 10% molaire de La(OTf)₃. Les meilleures conversions sont alors obtenues pour une charge catalytique de 5% molaire. A plus forte concentration (10% molaire), le catalyseur semble entraîner soit la dégradation de la 1,4-dihydropyridine formée, soit celle de l'aldéhyde α,β -insaturé.

3. Résultats : Exemplification.

La réactivité de différents β -énaminoesters avec le citral a ensuite été testée selon les conditions opératoires préalablement optimisées (Tableau 5). Les taux de conversions sont calculés par analyse RMN ¹H, par la mesure du rapport des intégrations relatives au protons H-6 de la 1,4-dihydropyridine et au proton H-1 aldéhydique.



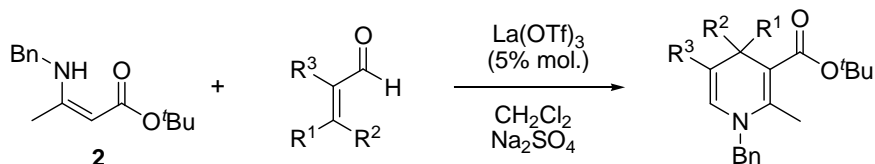
Entrée	R ¹	R ²	R ³	Composé	Conversion (%)
1	Bn	Me	O ^t Bu	17	>95
2	Bn	Me	OMe	16	80
3	Bn	Me	OEt	18	70
4	Bn	Ph	OEt	19	38
5	CH(CH ₃)Ph	Me	OEt	20	0
6	ⁱ Pr	Me	OMe	21	0
7	(<i>o</i> -Me)Ph	Me	OMe	22	34
8	Ph	Me	OMe	23	32
9	Ph	Me	O ^t Bu	24	16
10	Ph	Me	OEt	25	10
11	CH ₃ CO	Me	OEt	26	0

Réactions effectuées avec 0.6 mmol de citral, 0.5 mmol d'énaminoester, 5% molaire de La(OTf)₃, 150 mg de Na₂SO₄ dans 5 mL de CH₂Cl₂.

Tableau 5. Synthèse des 1,4-dihydropyridines **16** à **26**.

On voit ici clairement que la nature de la substitution à l'azote influe beaucoup sur la réactivité de l'énaminoester. On constate en effet que la réactivité diminue au fur et à mesure que l'encombrement stérique du substituant porté par l'atome d'azote augmente. A titre d'exemple, dans le cas où R¹ est un groupement benzyle (entrée 2), le taux de conversion est de 80% alors qu'il est nul lorsque R¹ est un groupement α -méthylbenzyl (entrée 5) ou isopropyle (entrée 6). De plus, l'introduction d'un groupement acétyle à l'azote conduit logiquement à une absence de réactivité, due à une plus faible disponibilité électronique de l'azote. En revanche, la conversion de l'énaminoester en 1,4-dihydropyridine correspondante est totale lorsque R¹ est un groupement benzylique et R³ un groupement *tert*-butylique (entrée 1).

Nous avons ensuite fait varier la nature des aldéhydes α,β -insaturés mis en jeu (Tableau 6). Compte tenu des résultats précédents, seul l'ester *tert*-butylique **2** a été utilisé pour cette étude.



Entrée	R ¹	R ²	R ³	Composé	Conversion (%)
1	C ₂ H ₄ CH=C(CH ₃) ₂	Me	H	17	>95
2	Ph	H	H	27	>95
3	(<i>p</i> -NO ₂)Ph	H	H	28	60
4	(<i>o</i> -NO ₂)Ph	H	H	29	0
5	Me	H	H	30	80
6	Et	H	H	31	55
7	C ₅ H ₁₁	H	H	32	66
8	^{<i>i</i>} Pr	H	H	33	35
9	Me	H	Me	34	65
10	Me	Me	H	35	70
11	CH=CH-CH ₃	H	H	36	0

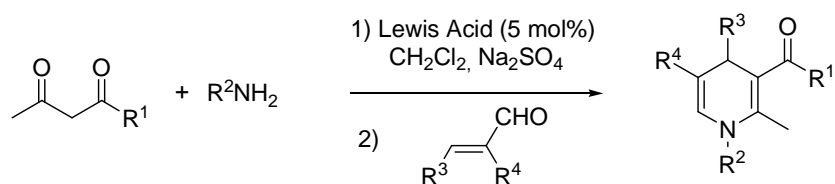
Réactions effectuées avec 0.6 mmol d'aldéhyde, 0.5 mmol d'énaminoester, 5% molaire de La(OTf)₃, 150 mg de Na₂SO₄ dans 5 mL de CH₂Cl₂.

Tableau 6. Synthèse de 1,4-dihydropyridines **27** à **36**.

L'utilisation du citral (entrée 1) et du cinnamaldéhyde (entrée 2) conduit à des taux de conversion quasi quantitatifs. L'introduction d'un groupement nitro en position *para* du cycle aromatique porté par l'aldéhyde (R¹ = *p*NO₂C₆H₄) diminue en revanche la réactivité du système (entrée 3), qui devient nulle lorsque le groupement nitro se trouve en position *ortho* (entrée 4). L'utilisation d'aldéhydes aliphatiques monosubstitués en position C-3 conduit à des conversions comprises entre 35% et 80% (entrées 5-8). Il est à noter que l'introduction d'un groupement méthyle en position C-2 de l'aldéhyde (R³) modifie peu la réactivité du système (entrée 9), alors que l'extension de la conjugaison du système éthylénique par utilisation du 2,4-hexadiénal ne permet pas d'obtenir la 1,4-dihydropyridine attendue. L'analyse par RMN ¹H montre la disparition des réactifs et l'apparition d'un mélange complexe. Ceci est probablement dû à une compétition d'addition 1,4- vs 1,6- lors de la formation de l'adduit de Michael.

4. Développement d'une approche séquentielle

Après avoir démontré que les acides de Lewis pouvaient catalyser la formation de β -énaminoesters et leur condensation sur des aldéhydes α,β -éthyléniques, nous avons envisagé d'effectuer la synthèse de 1,4-dihydropyridines de manière séquentielle afin de limiter la quantité de catalyseur mise en jeu. Le β -énaminoester est tout d'abord formé par condensation de l'amine et du dérivé dicarboxylé, en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis dans le dichlorométhane (5% molaire). La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince et après disparition des réactifs, l'aldéhyde α,β -éthylénique est ajouté au milieu réactionnel. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 7 et montrent qu'en présence de sels de fer III et de scandium III, les rendements sont comparables à ceux obtenus lorsque l'on met en jeu les β -énaminoesters isolés. En revanche, cette approche rend parfois la purification du brut réactionnel plus difficile en raison de l'excès d'amine primaire nécessaire pour la formation totale du β -énaminoester.



Acide de Lewis	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Température	Rendement (%)
FeCl ₃ .6H ₂ O	OEt	Bn	Ph	H	t.a.	<95
FeCl ₃ .6H ₂ O	O ^t Bu	Bn	Ph	H	reflux	<95
FeCl ₃ .6H ₂ O	OBn	Bn	Ph	H	reflux	<95
Sc(OTf) ₃	OEt	Bn	Ph	H	t.a.	75
Sc(OTf) ₃	Me	<i>n</i> -Bu	Ph	H	t.a.	80
Sc(OTf) ₃	Me	<i>n</i> -Bu	Me	Me	t.a.	86

Réactions effectuées avec 0.5 mmol de dérivé dicarboxylé, 0.6 mmol d'amine primaire, 0.6 mmol d'aldéhyde, 5% molaire d'acide de Lewis, 150 mg de Na₂SO₄ dans 5 mL de CH₂Cl₂.

Tableau 7. Synthèse séquentielle de 1,4-dihydropyridines.

De manière générale, ces travaux ont pu montrer que la formation de 1,4-dihydropyridines non symétriques polysubstituées par condensation de β -énaminoesters sur des aldéhydes α,β -insaturés pouvait être réalisée en présence d'acides de Lewis. L'utilisation de triflates de lanthane et de scandium avec une charge catalytique de 5% molaire, ainsi que de

dichlorométhane comme solvant, s'est avérée être particulièrement efficace, en présence d'un desséchant capable de piéger l'eau formée au cours de cette condensation. Il est à noter que par rapport aux autres acides de Lewis, les lanthanides présentent un caractère moins oxydant, expliquant certainement les meilleurs rendements observés. Cette étude a également démontré que la réactivité de la réaction était très dépendante du substituant présent sur l'atome d'azote des β -énaminoesters de départ.

III. Synthèse de 1,4-dihydropyridines catalysées à l'aide de polysilsesquioxanes (POSS[®]) métalliques.

1. Généralités

1.1. *Description structurale des polysilsesquioxanes*

Les polysilsesquioxanes ou oligosilsesquioxanes, sont des molécules hybrides organiques/inorganiques constituées d'un cœur inorganique composé de silicium et d'oxygène, sur lequel sont greffés de façon covalente différents ligands organiques pouvant être porteurs ou non de fonctions polymérisables (groupements R). Ils sont caractérisés par la répétition du motif $\text{RSiO}_{3/2}$, d'où leur nom dérivé des termes *sesqui* et *sil-oxane* (latin), qui désignent respectivement le rapport demi entier existant entre le nombre d'atome d'oxygène et de silicium (Figure 5).

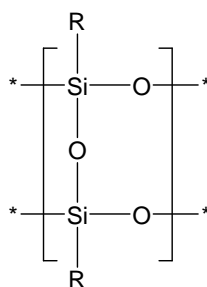


Figure 5. Unité de polysilsesquioxane.

Ces structures sont généralement obtenues par condensation hydrolytique,²⁹⁻³¹ où la première étape consiste à hydrolyser des dérivés RSiX_3 , pour lesquels R est un substituant organique stable et X un substituant réactif comme un chlorure ou un alkoxide (Schéma 4).

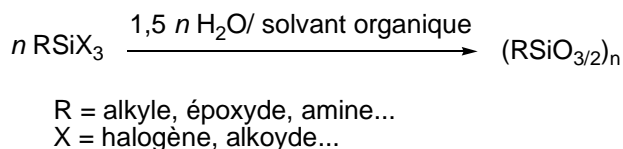


Schéma 4. Synthèse générale de polysilsesquioxanes.

Suivant les conditions utilisées lors de cette synthèse, les propriétés structurales, thermiques et cinétiques des édifices, mais aussi leur solubilité dans le milieu peuvent être modulées. Il est alors possible d'accéder à différentes architectures : une structure aléatoire correspondant à un réseau tridimensionnel, une structure bidimensionnelle dite "échelle", une structure "cage", tridimensionnelle ou enfin, une structure "cage" partiellement condensée (Figure 7).³²

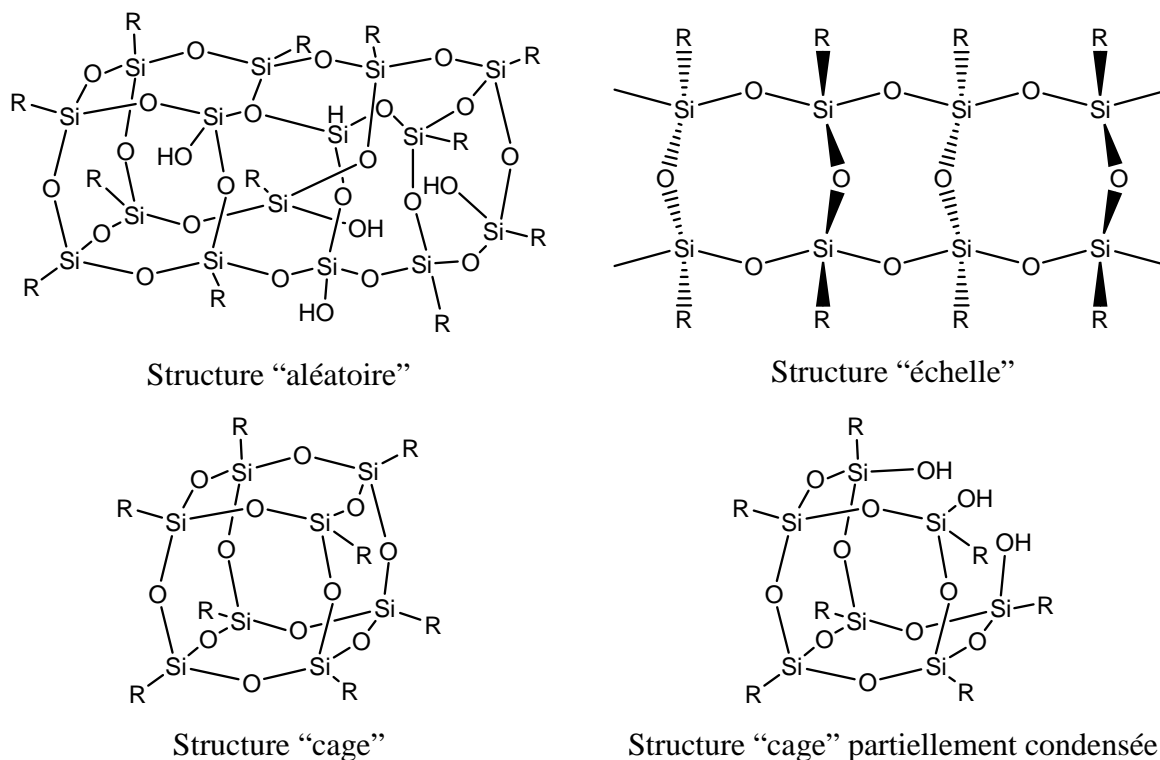


Figure 7. Différentes structures de polysilsesquioxanes.

Les oligosilsesquioxanes dont l'architecture est de type "cage" sont couramment appelés POSS pour Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes. Ces clusters ont pour formule brute $[\text{RSiO}_{3/2}]_n$, où n peut varier entre 6 et 18, et prend généralement les valeurs de 6, 8, 10 ou 12.³³ Ils sont typiquement constitués d'un cœur inorganique de structure parfaitement définie, les atomes de silicium occupant les sommets de l'édifice polyédrique, tandis que les atomes d'oxygène se trouvent au milieu de chaque arête.

Devant la grande diversité architecturale des POSS, il a été défini une nomenclature permettant de les caractériser en fonction du type de l'atome de silicium présent sur l'édifice, ainsi que de la nature du groupement R. On définit par M les atomes de silicium de type R_3SiO , par T ceux de type RSiO_3 et par Q ceux de type SiO_4 . Ainsi, un POSS constitué de n atomes de silicium de type T sera donc appelé T_n . La nature du groupement R est quant à elle

définie par le nombre de carbones du groupement. Par exemple, un POSS possédant 8 atomes de silicium, chacun étant liés à des groupements propyles sera appelé couramment $C_3T_8O_3$.

▪ 1.2. La “nanotechnologie POSS” : Applications en catalyse

Les silsesquioxanes possèdent de nombreuses applications, les plus importantes à ce jour étant leur utilisation dans les films de SiO_2 de haute définition, ou la formation de matériaux inorganiques / organiques hybrides. Parallèlement, des complexes métalliques possédant des ligands silsesquioxanes de type cage partiellement condensés et de structures bien définies (assimilables à des ligands trisilanols) ont été utilisés en tant que modèles homogènes de diverses surfaces silylées dans certains processus catalytiques.³⁴⁻³⁵ En effet, la ressemblance d'un silsesquioxanes avec une surface silylée n'est pas seulement due à sa structure moléculaire, mais aussi aux propriétés électroniques de ses groupements trisilanols, mimant le comportement d'une surface.³⁶ La “POSS[®] Nanotechnology” représente donc une nette avancée en combinant à la fois les avantages de la catalyse homogène tout en autorisant une séparation ainsi qu'un recyclage aisé du catalyseur. En effet, les groupements R liés de façon covalente aux atomes de silicium permettent la solubilisation du catalyseur métallique en milieu organique mais établissent aussi des interactions plus ou moins fortes avec certains substrats. De plus, il est possible de les substituer en vue d'une immobilisation ou d'une polymérisation éventuelle du catalyseur (Figure 8).

Actuellement, ce type de catalyseur métallique est développé à l'échelle industrielle par la compagnie “Hybrid Catalysis BV”, dirigée par le Dr. Erik Abbenhuis, en partenariat avec l'Université de Eindhoven aux Pays-Bas.

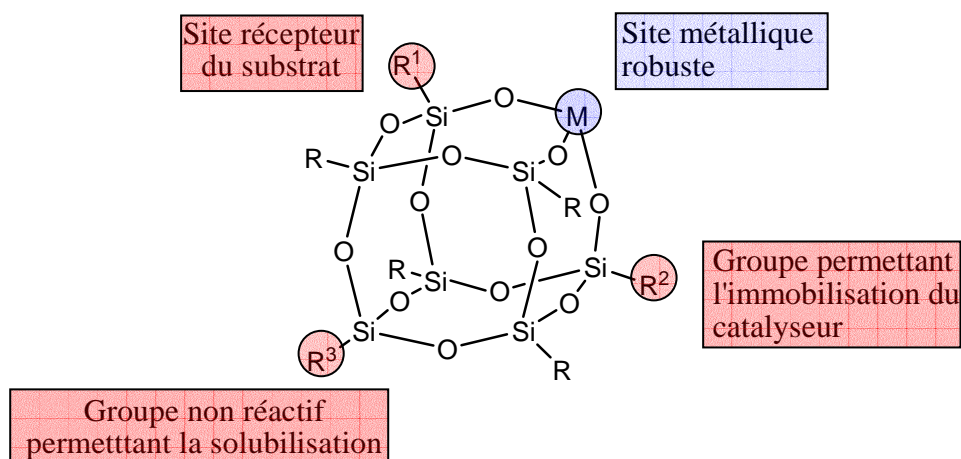


Figure 8. Structure et particularités d'un complexe POSS métallique. Taille ~ 1.5 nm.

Même si leur utilisation en catalyse homogène reste marginale, certains silsesquioxanes métalliques ont montré une activité lors de certaines réactions de polymérisation³⁷ ou de métathèse d'alcènes.³⁸⁻⁷ Plus récemment, des complexes de polysilsesquioxanes de titane ont été utilisés pour l'époxidation d'alcènes.³⁹ A ce jour, seule une réaction de Diels-Alder impliquant diverses énones a été catalysée par des dérivés POSS d'aluminium III ou de titane IV avec de bons rendements.⁴⁰ Il a de cette manière été montré que l'électronégativité de la structure hybride du POSS pouvait exacerber de manière significative les propriétés catalytiques du cation inséré au sein de ce support.

Dans le cadre d'un stage de trois mois dans l'équipe du Pr. Dieter Vogt et du Dr. Erick Abbenhuis à Eindhoven (Pays-Bas), nous avons voulu tester le potentiel de ces dérivés pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines. Au long terme, l'objectif de ce projet serait la mise au point d'un nouveau procédé industriel qui pourrait être destiné à la synthèse supportée de 1,4-dihydropyridines biologiquement actives.

2. Résultats

▪ 2.1. Criblage général

Nous avons pu bénéficier d'un certains nombre de POSS métalliques de type $C_4T_7O_3M$ ($R = -CH_2(iPr)$), synthétisés par l'équipe de Erick Abbenhuis. Le criblage de ces différents catalyseurs a été réalisé en mettant en jeu le *N*-benzylaminobut-2-énoate d'éthyle **2** avec le 4-methylpent-2enal (Schéma 5).

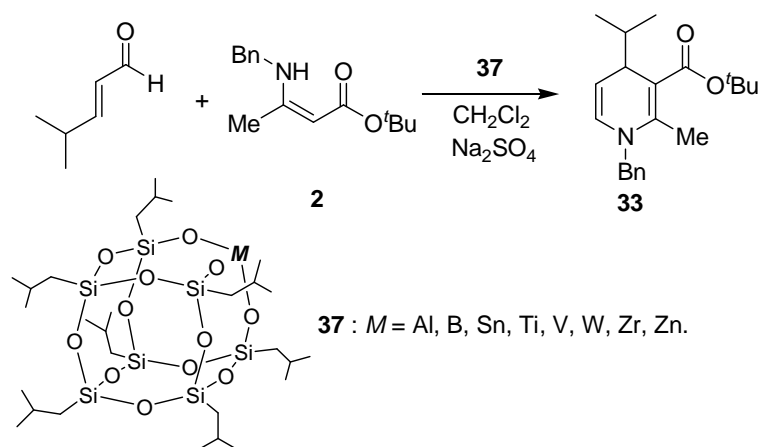


Schéma 5. Synthèse de la 1,4-DHPs **33** catalysée à l'aide de POSS métalliques.

Dans un premier temps, la réaction est effectuée dans le dichlorométhane ($C = 0.1\text{ M}$) à température ambiante, en présence de sulfate de sodium, et avec une charge catalytique de 5% molaire. Après une nuit de réaction, nous avons pu voir que mis à part les complexes de tungstène et d'étain, qui ne présentent pas d'activité, la totalité des complexes testés conduisaient à des taux de conversion supérieurs à 95%. Afin d'améliorer notre criblage, la réaction a ensuite été réalisée avec une charge catalytique de 1% molaire et arrêtée au bout de 30 minutes. Les taux de conversion ont été évalués par chromatographie en phase gazeuse. En l'absence de catalyseur, on constate un taux de conversion nul (Tableau 8).

Catalyseur	Conversion (%)
Sans Catalyseur	0
$(C_4T_7O_3)SnBu$	0
$(C_4T_7O_3)_2W$	0
$(C_4T_7O_3)V$	6
$(C_4T_7O_3)TiOSiEt_3$	8
$(C_4T_7O_3)TiO^iPr$	9
$(C_4T_7O_3)B$	12
$(C_4T_7O_3)ZrOBu.BuOH$	23
$(C_4T_7O_3)Zn$	30
$(C_4T_7O_3)Al$	42

Réactions effectuées avec 0.6 mmol d'aldéhyde, 0.5 mmol d'énaminoester **2**, 1% molaire d'acide de Lewis, 150 mg de Na_2SO_4 dans 5 mL de CH_2Cl_2 , pendant 30 mn.

Tableau 8. Criblage des $C_4T_7O_3M$ pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les dérivés à base d'aluminium et de zinc, conduisant à des taux de conversion respectifs de 42% et de 30%. Les dérivés à bases de zirconium et de bore offrent des conversions plus modestes mais restent tout de même actifs en catalyse. Les deux dérivés du titane qui ont été testés et qui possèdent, soit un ligand éther oxyde, soit un ligand éther silylé, présentent globalement une faible activité. En ce qui concerne les polysilsesquioxanes de tungstène et d'étain, ils n'ont montré aucune activité. Dans le cas du tungstène, il est fort possible que ce manque de réactivité soit expliqué par la présence de deux cages POSS pour un équivalent de métal. Cette structure moléculaire trop encombrée est favorisée par le degré d'oxydation élevé du métal. Dans le cas de l'étain, l'absence d'activité n'a, pour le moment, pas encore été expliquée. Il faut aussi noter que

lorsque la réaction est effectuée en milieu plus dilué ($C = 0,05\text{ M}$), on constate une légère diminution des rendements.

2.2. *Cinétique de la réaction*

Une étude cinétique de la réaction a été réalisée afin d'évaluer le temps de réaction nécessaire pour convertir tout l'énaminoester en 1,4-dihydropyridine. De la même manière, les taux de conversion ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse. Le graphique ci-dessus représente l'évolution de la réaction au cours du temps (Figure 10).

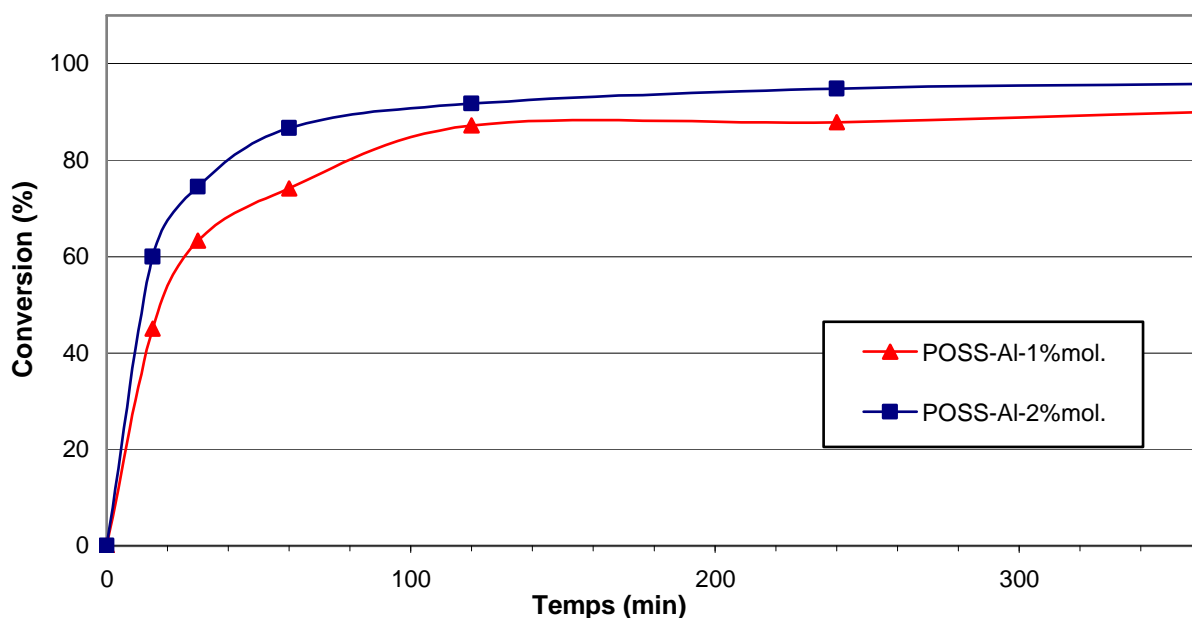


Figure 10. Etude cinétique pour la synthèse de catalysée par le POSS-Al.

On voit donc qu'avec 1% molaire de catalyseur, la réaction atteint une conversion maximale de 88% au bout de 120 minutes de réaction. Lorsque la charge du catalyseur est augmentée à 2%, la réaction est plus rapide puisque l'on obtient 92 % de conversion après 120 minutes. Au bout de 240 minutes, la conversion de la réaction parvient à son maximum avec une valeur de 98%.

▪ 2.3. *Etude complémentaire*

Afin de déterminer l'influence de la cage polysilsesquioxane sur l'acidité du métal, nous avons voulu comparer l'activité du POSS-aluminium avec celle d'un autre tris-étheroxyde d'aluminium, le tris-isopropoxyde d'aluminium. La réaction a donc été réalisée avec 2% molaire de catalyseur et les taux de conversion ont été mesurés après une heure, deux heures, puis vingt-quatre heures de réaction (Tableau 9).

Catalyseur	Conversion (%)	Conversion (%)	Conversion (%)
	1h de réaction	2h de réaction	24h de réaction
POSS-Al	81	92	96
Al(O ⁱ Pr) ₃	0	0	30

Tableau 9. *Influence du ligand POSS sur l'acidité du métal*

Après trois heures de réaction, le tris-isopropoxyde d'aluminium ne montre aucune activité contrairement au POSS-aluminium. Ceci démontre bien que la cage silsesquioxane accroît l'acidité de l'aluminium, le rendant plus réactif. Il faut cependant noter que dans le cas du tris-isopropoxyde d'aluminium, le produit attendu a tout de même été obtenu avec une conversion de 30% après 24 h de réaction (Tableau 9).

En résumé, ces travaux ont fait l'objet de la première approche catalysée par des dérivés de silsesquioxanes métalliques, permettant la synthèse de 1,4-dihydropyridines. De manière plus générale, elle constitue à ce jour une des rares réactions organiques mettant en jeu ce type de catalyse acide.

Il faut savoir que lors de ce stage, une approche énantiosélective de cette réaction a également été débutée, conduisant à la synthèse, et la caractérisation, de nouveaux complexes chiraux POSS à base de titane et d'aluminium possédant une unité binol. Les résultats n'ayant pas encore abouti, cette partie ne sera pas traitée dans ce manuscrit.

IV. Synthèse de 1,4-dihydropyridines non symétriques catalysées à l'aide d'acides de Brønsted.

1. Généralités.

L'utilisation de molécules organiques possédant une fonction acide de type Brønsted permet de remplacer parfois avantageusement les catalyseurs métalliques plus polluants et non renouvelables. L'établissement de liaisons hydrogène avec le substrat est à la base de leur activité catalytique. Ce substrat pouvant être un dérivé carbonylé, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'acides phosphoriques cycliques pour assister la synthèse de 1,4-dihydropyridines (Figure 11). Diverses raisons nous ont conduit à ce choix, comme leur acidité appropriée permettant la formation de paires d'ions stables, ou encore leur caractère bifonctionnel, l'atome d'oxygène hybridé sp^2 étant susceptible d'agir également comme base de Lewis.

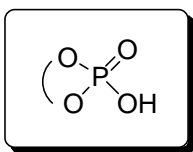
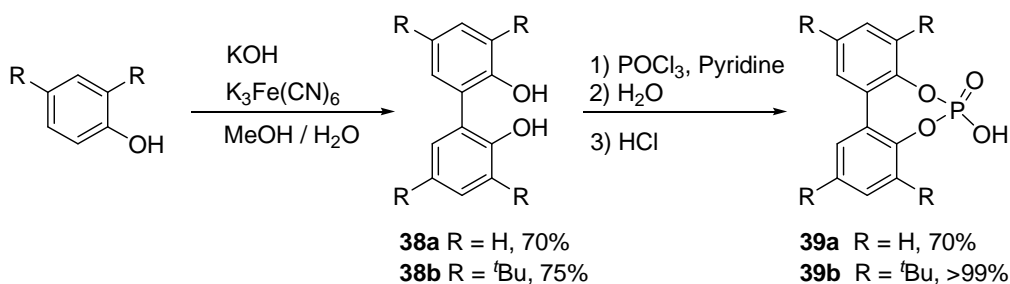


Figure 11. *Fonction acide phosphorique cyclique.*

2. Synthèse et réactivité des acides phosphoriques **39a** et **39b**

La synthèse de nouveaux acides phosphoriques cycliques **39a** et **39b** (Schéma 6) a été réalisée au laboratoire, d'après un protocole inspiré de la littérature.⁴¹⁻⁴² Elle s'effectue en deux étapes à partir du phénol correspondant, conduisant au biphenol intermédiaire obtenu par couplage oxydant en milieu basique en présence de ferricyanure de potassium. La substitution du noyau phénolique n'influe pas sur le rendement final puisque les composés **38a** et **38b** sont obtenus avec des rendements respectifs de 70% et 75%. L'étape de phosphorylation s'effectue par action de l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine. Après traitement acide, les produits attendus sont obtenus avec un rendement quantitatif dans le cas du dérivé **39b** (R = ^tBu), et un rendement de 70% pour le dérivé **39a**. On notera ici l'influence de l'encombrement des substituants en position *ortho* et *ortho'* sur les rendements de l'étape de phosphorylation, où paradoxalement, le dérivé le plus encombré conduit à de meilleurs résultats.

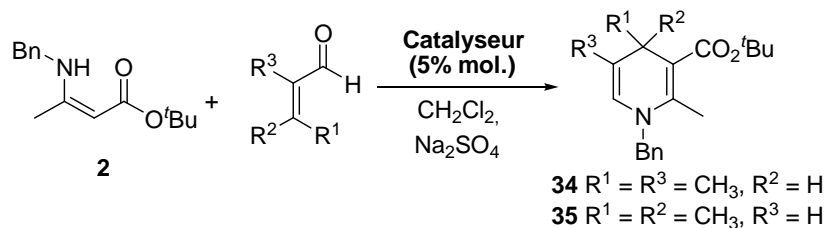
Schéma 6. Synthèse des catalyseurs **39a** et **39b**.

▪ 2.1. Mise au point des conditions opératoires – efficacité du catalyseur

Afin de mesurer l'efficacité de ces acides phosphoriques, une étude comparative a été réalisée avec l'APTS, déjà décrit pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines.⁴³ L'énaminoester **2** est pour cela condensé avec le 2-méthylbutenal ou le 3-méthylbutenal.

En présence de 10% molaire d'APTS dans le dichlorométhane, à température ambiante, le composé **34** est obtenu avec un rendement de 55% (entrée 1, Tableau 10). L'utilisation des acides phosphoriques **39a** et **39b** à une concentration molaire de 5% permet d'obtenir la 1,4-dihydropyridine **34** avec des rendements respectifs de 65% et de 70% (entrées 2 et 3).

La condensation du 3-méthylbutenal avec l'énaminoester **2** a nécessité un chauffage au reflux de dichlorométhane. On remarque alors une plus grande efficacité catalytique des acides phosphoriques et en particulier celle du composé **39b** puisqu'il permet d'obtenir la 1,4-dihydropyridine **35** avec un rendement de 90% (entrée 6, Tableau 10).



Entrée	Catalyseur	Temperature	Composé	Rendement (%) ^a
1	APTS	t.a.	34	55 ^b
2	39a	t.a.	34	65
3	39b	t.a.	34	70
4 ^a	APTS	reflux	35	40
5	39a	reflux	35	80
6	39b	reflux	35	90

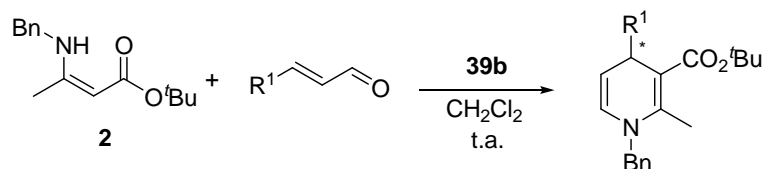
Réactions effectuées avec 0.6 mmol d'aldéhyde, 0.5 mmol de β-enaminoester **2**, 5% molaire d'acide de Brønsted, 150 mg de Na₂SO₄ (1.05 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂. ^a Rendement après purification sur gel de silice. ^b 10% molaire d'acide de Brønsted sont utilisés.

Tableau 10. Réactivité des catalyseurs **39a** et **39b** pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines.

Après optimisation des conditions opératoires, nous avons entrepris la synthèse de différentes 1,4-dihydropyridines. Comme lors de l'étude consacrée à l'utilisation des acides de Lewis, nous avons pu remarquer que la réactivité était très dépendante de la nature du substituant porté par l'atome d'azote. Les résultats sont donc décrits et répartis selon ce critère.

3. Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir d'énaminoesters benzyliques

La condensation de l'énaminoester **2** avec différents aldéhydes α,β-insaturés permet d'obtenir les 1,4-dihydropyridines correspondantes avec des rendements compris entre 55% et 90%. Cette bonne réactivité, liée à la présence d'un groupement benzylique porté par l'azote, s'avère peu sensible à la nature du substituant (R¹) portés par l'aldéhyde α,β-éthylénique, excepté dans le cas du 4-méthylpentenal (R¹ = ⁱPr) pour lequel l'encombrement stérique provoque une chute du rendement (entrée 5, Tableau 11).

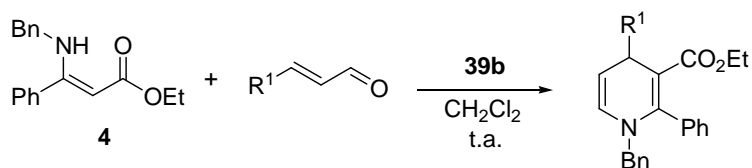


Entrée	R ¹	Composé	Rendement (%) ^a
1	Me	30	70
2	Ph	27	90
3	<i>p</i> NO ₂ -Ph	28	80
4	Et	31	75
5	ⁱ Pr	33	55
6	C ₅ H ₁₁	32	70

Réactions effectuées avec 0.6 mmol d'aldéhyde, 0.5 mmol de **2**, 5% molaire de **39b**, 150 mg de Na₂SO₄ (1.05 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂, 12 heures. ^a Rendement après purification sur gel de silice.

Tableau 11. Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir de l'énaminoester **2**.

De la même manière, l'utilisation de l'énaminoester **4** (possédant un noyau phényle en position 2) permet d'obtenir les 1,4-dihydropyridines **40-45** avec des rendements compris entre 50% et 80%. Comme dans le cas précédents, on observe par ailleurs de meilleures conversions lors de l'utilisation de dérivés à structure aromatique comme le cinnamaldéhyde ou le *p*-nitrocinnamaldéhyde (entrée 2 et 3, Tableau 12).



Entrée	R ¹	Composé	Rendement (%) ^a
1	Me	40	65
2	Ph	41	70
3	<i>p</i> NO ₂ -Ph	42	80
4	Et	43	70
5	ⁱ Pr	44	60
6	C ₅ H ₁₁	45	50

Réactions effectuées avec 0.6 mmol d'aldéhyde, 0.5 mmol de **4**, 5% molaire de **39b**, 150 mg de Na₂SO₄ (1.05 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂. ^a Rendement après purification sur gel de silice.

Tableau 12. Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir de l'énaminoester **4**.

▪ 3.1. Réactivité d'aldéhydes aromatiques encombrés

Compte tenu de la réactivité particulière des aldéhydes α,β -éthyléniques aromatiques, nous avons mis au point la synthèse de certains d'entre eux, dans le but d'introduire de nouveaux substituants originaux en position C-4 de la 1,4-dihydropyridine.

□ Synthèse d'aldéhydes α,β -éthyléniques aromatiques

La première étape consiste à synthétiser les esters α,β -éthyléniques par réaction de Wadsworth-Horner. Un protocole décrit par Masamune et Roush⁴⁴⁻⁴⁵ a permis d'obtenir les composés **46-48** avec des rendements compris entre 85% et 95% (Schéma 7).

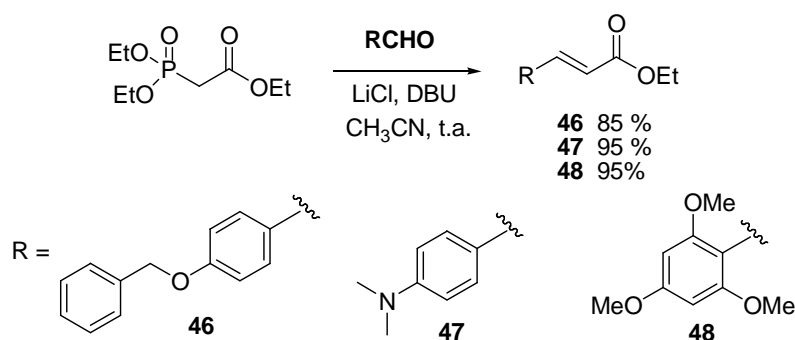


Schéma 7. Synthèse des esters cinnamiques **46 – 48**.

La transformation de la fonction ester en aldéhyde a été effectuée en deux étapes. L'action de 2,2 équivalents de Dibal-H à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le toluène permet tout d'abord de réduire sélectivement la fonction ester en fonction alcool, tout en préservant la double liaison éthylénique. Les alcools allyliques correspondants **49-51** sont obtenus avec des rendements quantitatifs (Schéma 8).

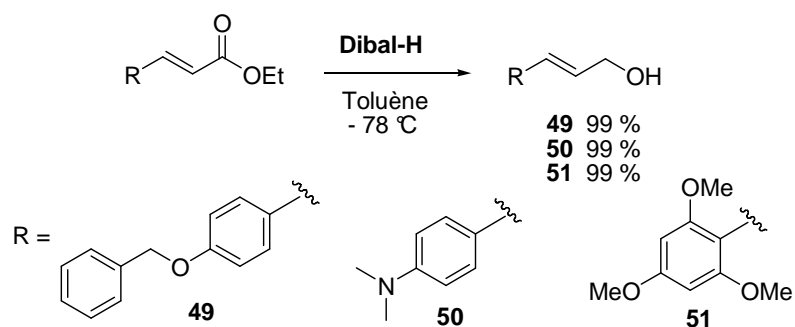


Schéma 8. Synthèse des alcools cinnamiques **49 – 51**.

La seconde étape, qui a pour but d'oxyder sélectivement la fonction alcool en aldéhyde correspondant a été réalisée à l'aide de manganate de barium.⁴⁶ Après 5 heures d'agitation dans le dichlorométhane à température ambiante et en présence de 5 équivalents d'agent oxydant, les aldéhydes α,β -éthyléniques ont pu être obtenus avec des rendements compris entre 65% et 90% (Schéma 9).

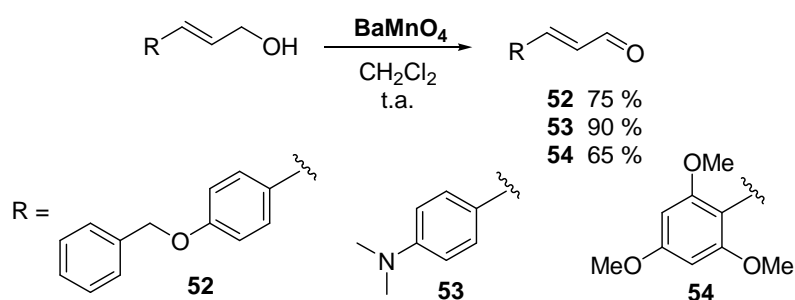


Schéma 9. Synthèse des aldéhydes cinnamiques **52-54**.

□ Synthèse des 1,4-dihydropyridines **55-57**

Les aldéhydes α,β -éthyléniques **52-54** ont ensuite été condensés avec l'énaminoester **2** selon les conditions opératoires optimisées (dichlorométhane, température ambiante, 5% molaire en acide phosphorique **39b**) pour conduire aux 1,4-dihydropyridines **55-57** avec des rendements compris entre 40% et 65% (Figure 12).

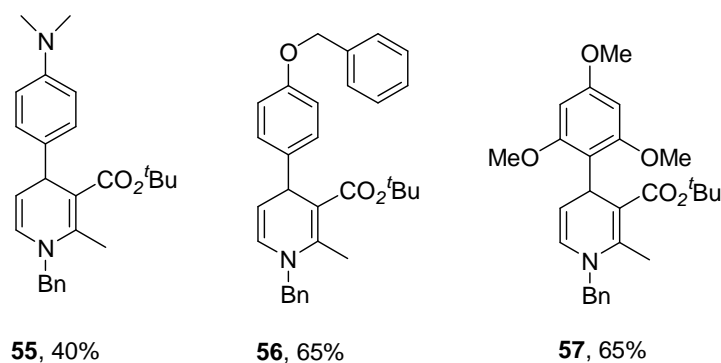
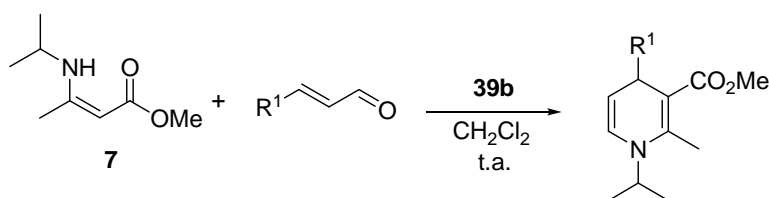


Figure 12. Synthèse des dihydropyridines **55-57**.

4. Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir de l'énaminoester **7**

Les résultats obtenus lors de l'utilisation de l'énaminoester aliphatique **7**, possédant un groupement isopropyle à l'azote, ont tous conduit à des rendements inférieurs aux précédents. Ce phénomène, provenant d'un encombrement stérique important proche du site réactionnel, avait déjà été observé lors des réactions catalysées par des acides de Lewis et n'a pu être résolu de manière satisfaisante par utilisation de l'acide phosphorique **39b**. Les rendements, qui varient de 40% à 60% (entrées 1-3) sont calculés après purification sur colonne de gel de silice (Tableau 13). Lorsque l'on accroît l'encombrement stérique également sur l'aldéhyde α,β -éthylénique ($R^1 = i\text{Pr}$), la dihydropyridine **61** n'est obtenue qu'avec un rendement de 10% (entrée 4).



Entrée	R^1	Composé	Rendement (%) ^a
1	Me	58	60
2	Et	59	65
3	C ₅ H ₁₁	60	40
4	<i>i</i> Pr	61	10

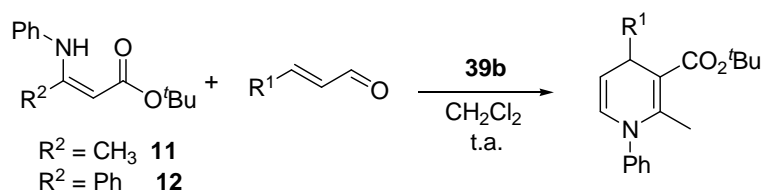
Réactions effectuées avec 0.6 mmol d'aldéhyde, 0.5 mmol de **7**, 5% molaire de **39b**, 150 mg de Na₂SO₄ (1.05 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂. ^a Rendement après purification sur gel de silice.

Tableau 13. Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir de l'énaminoester **7**.

5. Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir d'énaminoesters benzéniques

L'utilisation des énaminoesters **11** et **12**, dérivés de l'aniline, entraîne une importante chute de rendement. En effet, contrairement à son homologue benzylique, nous pouvons penser que la présence d'une conjugaison $n-\pi$ avec le cycle benzénique diminue le recouvrement orbitalaire du doublet non liant de l'atome d'azote avec la double liaison éthylénique de l'aldéhyde. De ce fait, on constate des rendements faibles, voire nuls. Il a néanmoins été possible d'isoler les composés dérivés du crotonaldéhyde (composés **62** et **66**, tableau 14), la présence d'un simple groupement méthyle en α de l'azote étant plus favorable au bon

déroulement de la réaction (entrées 2 et 5). Après chauffage (60 °C), on observe une dégradation des produits de départ.



Entrée	R ¹	R ²	Composé	Rendement (%) ^a
1	Me	CH ₃	62	10
2	Et	CH ₃	63	35
3	C ₅ H ₁₁	CH ₃	64	0
4	<i>i</i> Pr	CH ₃	65	0
5	Me	Ph	66	40
6	Et	Ph	67	0
7	C ₅ H ₁₁	Ph	68	0
8	<i>i</i> Pr	Ph	69	0

Réactions effectuées avec 0.6 mmol d'aldéhyde, 0.5 mmol de **11** ou **12**, 5% molaire de **39b**, 150 mg de Na₂SO₄ (1.05 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂. ^a Rendement après purification sur gel de silice.

Tableau 14. Synthèse de 1,4-dihydropyridines à partir des énaminoester **11** et **12**.

Il faut tout de même noter que dans tous les cas, l'analyse par RMN ¹H du brut réactionnel montre des taux de conversions compris entre 10% et 30%. On observe donc une dégradation des 1,4-dihydropyridines sur gel de silice, probablement en raison de leur forte propension à l'oxydation. Une étude électrochimique permettant d'évaluer le caractère oxydable de ces composés sera décrite dans le chapitre suivant.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons montré qu'il était possible d'accéder aux 1,4-dihydropyridines non symétriques à partir de β -énaminoesters et d'aldéhydes α,β -insaturés, et ceci grâce à différents types de catalyse acide.

Dans un premier temps, nous avons vu que l'utilisation d'acides de Lewis, et notamment de lanthanides (lanthane et scandium) était particulièrement efficace. Cette première approche a permis de mettre au point certains paramètres réactionnels comme la nature du solvant (idéalement le dichlorométhane), la charge de catalyseur (5% molaire) et la présence d'un desséchant dans le milieu.

Nous avons ensuite mis en évidence que la formation de ces substrats était possible à l'aide de métaux associés à des structures hybrides organiques/inorganiques telles que les dérivés de silsesquioxanes (POSS). Les complexes dérivés de l'aluminium ont été les plus actifs, conduisant à de bonnes conversions avec de très faibles quantités de catalyseur. Il faut savoir que ces POSS-Al représentent les dérivés les moins coûteux et les moins sensibles à l'air et à l'humidité disponibles à ce jour. Ces travaux ont eu pour intérêt majeur de montrer qu'il serait possible de synthétiser de manière supportée des 1,4-dihydropyridines en utilisant des catalyseurs potentiellement recyclables.

Des acides phosphoriques cycliques non métalliques ont également constitué de bons catalyseurs pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines. Ces composés sont faciles à synthétiser au laboratoire, peu chers, stables et insensibles à l'humidité dans la mesure où ils ne contiennent pas de métaux. Leur utilisation a par ailleurs conduit à une étude mettant en évidence certaines propriétés de cette réaction. Ainsi, lorsque l'atome d'azote du β -énaminoester est substitué par un groupement benzyle, la réactivité est fortement renforcée. En cas de substitution par des groupements encombrants ou électroattracteurs elle devient plus faible, voire nulle. Ceci est d'autant plus intéressant que les groupements protecteurs benzyles peuvent être facilement clivés par simple hydrogénation catalytique en cas de besoin.

▪ *Etude comparative :*

A titre comparatif, une étude cinétique a été réalisée en présence des trois types de catalyseurs décrits dans ce chapitre. La synthèse du dérivé **31** a ainsi été effectuée en parallèle en présence de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, de $\text{POSS}(\text{Al})$ ou de l'acide phosphorique **39b**, chaque réaction se déroulant dans le dichlorométhane en présence de sulfate de sodium, avec une charge catalytique de 5% molaire. Les conversions sont mesurées par RMN du proton sur les bruts réactionnels, à 30 minutes, 1 heure, 3 heures, 6 heures, 9 heures, puis 24 heures. L'évolution au cours du temps pour chaque catalyseur est représentée dans le graphique ci-dessous.

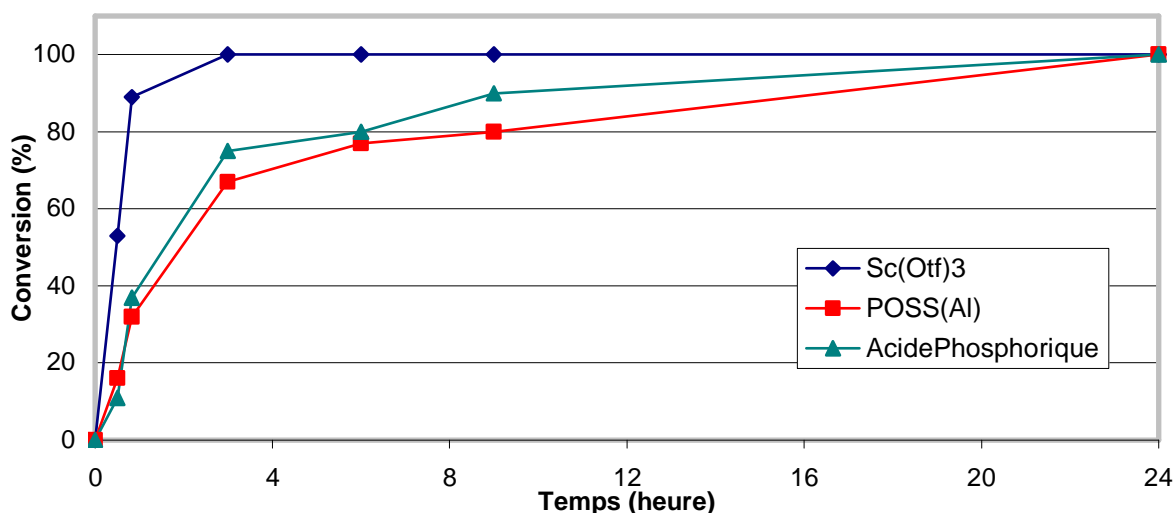


Figure 13. *Etude cinétique comparative pour la synthèse de **31** (charge catalytique : 5% molaire).*

On voit ainsi clairement que la réactivité est nettement plus importante en présence de triflate de scandium puisque l'on atteint un taux de conversion de 100% en moins de trois heures. Dans le cas du $\text{POSS}(\text{Al})$ et de l'acide phosphorique, il faut attendre 24 heures pour observer la complète disparition des produits de départ. Dans le cas du scandium, on notera toutefois l'évolution particulière du produit attendu qui subit visiblement une dégradation croissante après sa formation. En effet, au bout de 6 heures de réaction, on peut observer l'apparition de nouveaux signaux déblindés en RMN du proton ($\sim 7,50$ ppm et $7,90$ ppm) pouvant être attribués à la formation du pyridinium correspondant, dû à une oxydation parasite.

Partie Expérimentale

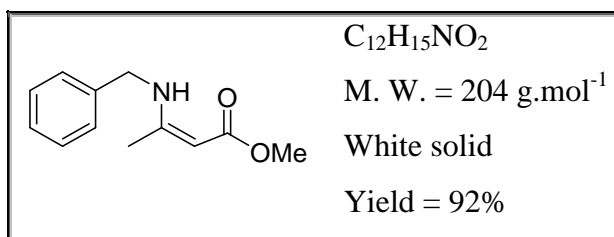
Experimental Section

General experimental procedure

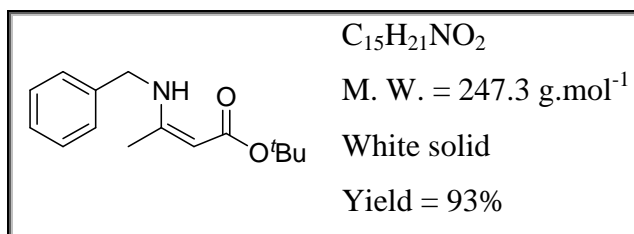
All manipulations were carried out under an inert atmosphere. Solvents and reagents were used as follows: Et₂O and THF, distilled from Na/benzophenone; CH₂Cl₂ and Toluene distilled from CaH₂ and purged with Ar, opened/stored under Ar. Purification of the products was performed by column chromatography on silica gel Merck Gerduran[®] Si₆₀. High field NMR spectra experiments were performed on a multinuclear Bruker 500 MHz, 300 MHz or 200 MHz instrument (AVANCE 500, AM300WB and 200DPX). Chemical shifts are given in parts per million relative to tetramethylsilane (TMS) for ¹H and ¹³C NMR spectra. MS analyses were performed at the "Centre Regional de Mesures Physiques de l'Ouest" (CRMPO, University of Rennes) on a high resolution Varian Mat 311 Mass Spectrometer. Elemental analyses were performed at the "Centre Regional de Mesures Physiques de l'Ouest" (C.R.M.P.O., University of Rennes). Unless specified, all reagents were of commercial grade. Gas chromatographic analyses were run on a Shimadzu GC-2010 instrument and an Ultra 2 column (25 m x 0.2 mm).

General Procedure for the Preparation of β-enaminoesters 1 to 14.

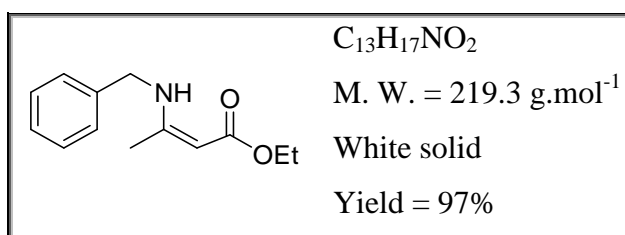
To previously dried magnesium sulfate (10 mol%) were successively added under argon, FeCl₃.6H₂O (5 mol%), dichloromethane (5 mL/mmol), the dicarbonyl derivative (1 equiv.), and finally the primary amine (1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature until completion was detected by TLC analysis. The solution was then filtered through celite, and concentrated under vacuum. The crude oily mixture was purified on silica gel by flash chromatography (eluent : heptane/ethyl acetate, 7/3).

(Z)-methyl 3-(benzylamino)-but-2-enoate (1)

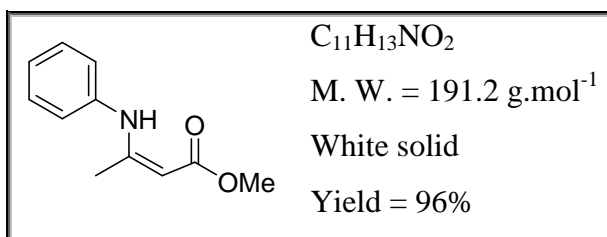
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.95 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, NCH₂), 4.65 (s, 1H, H_{ethylenic}), 7.32-7.45 (m, 5H, H_{Ar}), 8.96 (s, 1H, NH). ¹³C NMR, (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 19.8, 47.2, 50.6, 83.2, 127.1, 127.8, 129.2, 139.2, 162.4, 171.3. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₂H₁₅NO₂ 205.11028, found *m/z* 205.1099.

(Z)-tert-butyl 3-(benzylamino)-but-2-enoate (2)

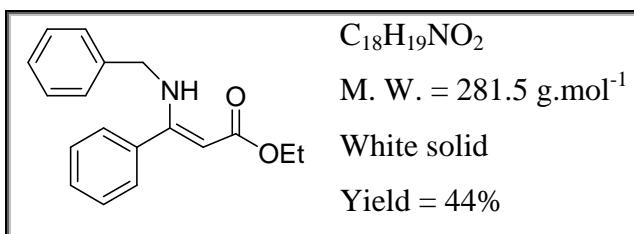
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.90 (s, 3H, CH₃), 4.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, NCH₂), 4.93 (s, 1H, H_{ethylenic}), 7.24-7.39 (m, 5H, H_{Ar}), 8.92 (s, 1H, NH). ¹³C NMR, (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 19.8, 29.1, 47.2, 78.4, 85.3, 127.2, 127.7, 129.2, 139.5, 161.0, 171.1. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₅H₂₁NO₂ 247.15723, found *m/z* 247.1577.

(Z)-ethyl 3-(benzylamino)-but-2-enoate (4)

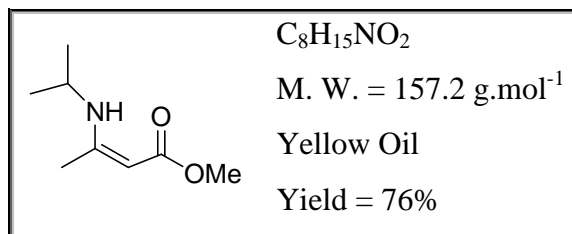
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.94 (s, 3H, CH₃), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 4.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, NCH₂), 4.55 (s, 1H, H_{ethylenic}), 7.27-7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 8.97 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 15.1, 19.8, 47.2, 58.8, 83.6, 127.1, 127.8, 129.2, 139.3, 162.3, 171.0. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₃H₁₇NO₂ 219.12593, found *m/z* 219.1244.

(Z)-methyl 3-(phenylamino)-but-2-enoate (5)

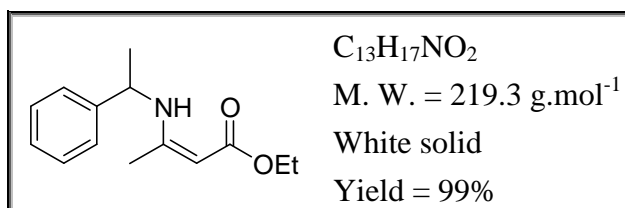
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.70 (s, 1H, H_{ethylenic}), 7.09-7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 7.29-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 9.97 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 20.8, 50.7, 86.0, 125.0, 125.4, 129.5, 139.7, 159.3, 171.2. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₁H₁₃NO₂ 191.09463, found *m/z* 191.0951.

(Z)-ethyl 3-(benzylamino)-3-phenylacrylate (6)

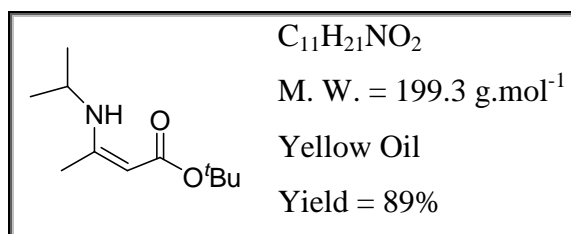
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂N), 4.70 (s, 1H, H_{ethylenic}), 7.29-7.760 (m, 10H, H_{Ar}), 8.91 (br s, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.5, 48.3, 58.8, 86.2, 126.8, 127.1, 127.8, 128.3, 129.0, 129.2, 136.0, 139.2, 164.7, 170.3. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₈H₁₉NO₂ 281.14158, found *m/z* 281.1408.

(Z)-methyl 3-(isopropylamino)-but-2-enoate (7)

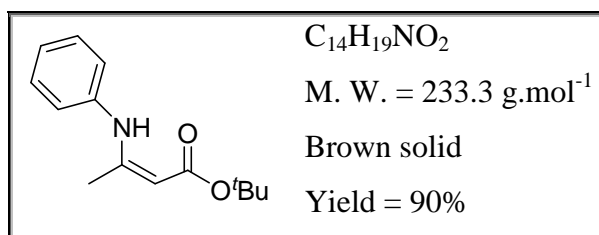
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, (CH₃)₂), 1.96 (s, 3H, CH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.41 (s, 1H, H_{ethylenic}), 8.52 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 19.6, 24.5, 44.9, 50.3, 81.8, 161.4, 171.3.

(Z)-methyl 3-(1-phenylethylamino)but-2-enoate (8)

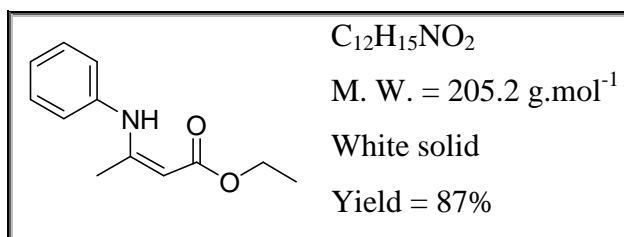
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.79 (s, 3H, CH₃), 4.15 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.50 (s, 1H, H_{ethylenic}), 4.62-4.69 (m, 1H, NCH(CH₃)), 7.26-7.40 (m, 5H, H_{Ar}), 8.99 (bb, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 15.0, 20.1, 25.4, 53.2, 58.8, 83.5, 125.8, 127.5, 129.2, 145.4, 161.9, 171.1.

(Z)-tert-butyl 3-(isopropylamino)but-2-enoate (10)

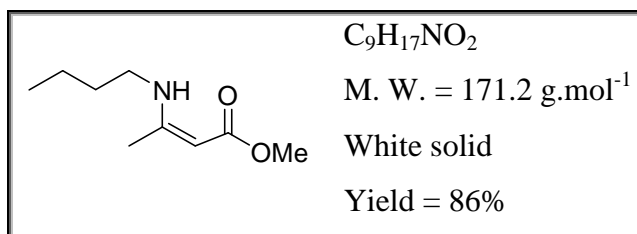
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, (CH₃)₂), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.91 (s, 3H, CH₃), 3.66 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.33 (s, 1H, H_{ethylenic}), 8.40 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 19.5, 24.5, 29.1, 44.7, 77.9, 83.9, 160.3, 170.95.

(Z)-tert-butyl 3-(phenylamino)but-2-enoate (11)

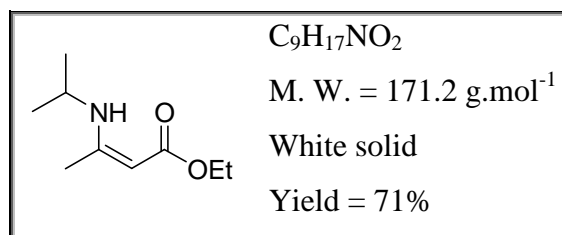
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.56 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 4.70 (s, 1H, H_{ethylenic}), 7.08-7.37 (m, 5H, H_{Ar}), 10.45 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 20.7, 29.1, 78.9, 88.4, 124.6, 125.1, 129.4, 140.0, 158.4, 170.8. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₄H₁₉NO₂ 233.14158, found *m/z* 233.1407.

(Z)-ethyl 3-(phenylamino)but-2-enoate (12)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃), 4.10 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.78 (s, 1H, H_{ethylenic}), 7.10-7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 10.35 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.6, 20.4, 58.7, 86.1, 124.4, 124.9, 129.3, 139.4, 159.0, 170.4. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₂H₁₅NO₂ 205.11028, found *m/z* 205.1118.

(Z)-methyl 3-(butylamino)but-2-enoate (13)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃Alkyle), 1.47 (m, 2H, CH₂), 1.58 (m, 2H, CH₂), 1.93 (s, 3H, CH₃), 3.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.45 (s, 1H, H_{ethylenic}), 7.10-7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 10.35 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.2, 19.8, 20.4, 32.9, 43.1, 50.3, 81.7, 162.6, 171.4.

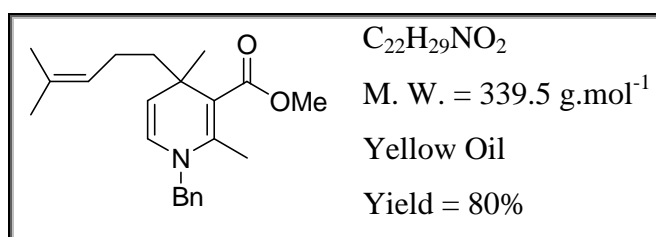
(Z)-ethyl 3-(isopropylamino)but-2-enoate (14)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, (CH₃)₂), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.95 (s, 3H, CH₃), 3.67 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.40 (s, 1H, H_{ethylenic}), 8.87 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 15.12, 19.67, 24.56, 44.88, 58.63, 82.12, 161.36, 171.38.

General procedure for the Lewis Acid catalyzed synthesis of 1,4-DHPs.

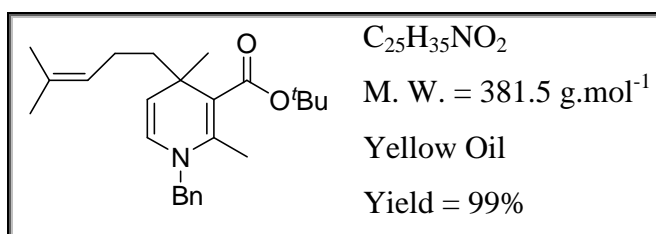
In a schlenk tube under argon, were successively introduced sodium sulfate (150 mg), the Lewis acid catalyst (5% mol.), dichloromethane (10 mL/mmol), the enaminoester (1 mmol) and the unsaturated aldehyde (1.2 equiv.). The solution was stirred at room temperature until completion by TLC analysis. The solution was then filtered through a Celite path, and concentrated under vacuum. The crude oily mixture was purified on silica gel by flash chromatography (eluent: petroleum ether/diethyl ether, 9/1).

methyl 1-benzyl-2,4-dimethyl-4-(4-methylpent-3-enyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (16)



¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.59-1.63 (m, 8H, 2CH₃ + CH₂), 1.71-2.07 (m, 2H, CH₂), 2.20 (s, 3H, N-C(CH₃)), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 4.49 (s, 2H, NCH₂), 5.12-5.20 (m, 1 H, CH₂-H_{ethylenic}), 5.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, NH_{ethylenic}), 7.21-7.40 (m, 5 H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 17.0, 17.7, 24.6, 24.9, 25.9, 35.9, 41.7, 51.9, 60.0, 109.8, 116.7, 125.3, 125.4, 126.7, 127.8, 128.8, 132.8, 137.7, 148.6, 168.1.

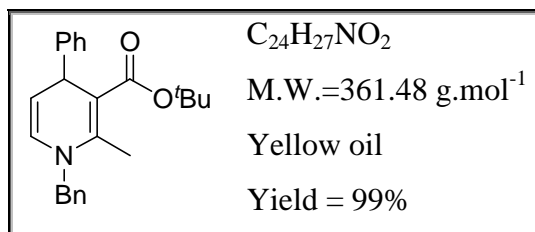
tert-butyl 1-benzyl-2,4-dimethyl-4-(4-methylpent-3-enyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (17)



¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.54-1.70 (m, 13 H, H_{alkyle}), 1.97 (s, 3H, NC(CH₃)), 4.30 (d, *J* = 7.9 Hz, H_{ethylenic}), 4.47 (s, 2H, CH₂N), 5.08-5.17 (m, 1H, CH_{ethylenic}), 5.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NCH_{ethylenic}), 7.27-7.33 (m, 5H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 19.3, 20.5, 25.4, 28.3, 28.5, 31.0, 32.1, 32.4, 35.0, 40.0, 46.3, 56.2,

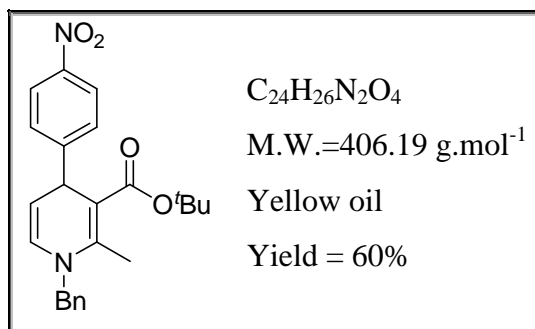
82.4, 110.5, 113.5, 128.1, 128.7, 129.8, 131.4, 132.4, 133.2, 141.9, 143.0, 172.2.

tert-Butyl 2-methyl-4-phenyl-1-benzyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (27)



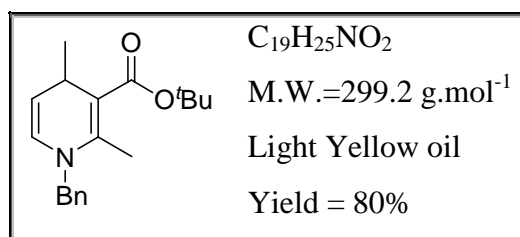
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.30 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 4.63 (AB, J_{AB} = 4.3 Hz, 2H, NCH₂), 4.71 (d, J = 5.0 Hz, CH(Ph)), 4.97 (dd, J = 5.1 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 5.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H, NCH_{ethylenic}), 7.24-7.42 (m, 10H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75.455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 56.3, 99.2, 125.6, 125.9, 126.7, 126.9, 127.3, 128.5, 130.2, 130.4, 131.2, 131.3, 134.3, 134.5, 143.1, 151.6.

tert-Butyl 2-methyl-4-pNitrophenyl-1-benzyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (28)



¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.28 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 4.62 (AB, J_{AB} = 3.6 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.67 (d, J = 5.0 Hz, CH(Ph)), 4.94 (dd, J = 5.0 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 5.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 7.22-7.40 (m, 7H, H_{Ar}). HRMS (EI⁺) calcd for C₂₄H₂₆N₂O₄ 406.18926, found m/z 406.1910.

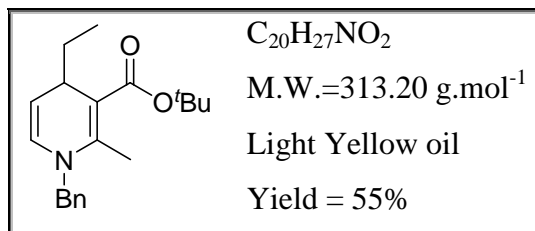
tert-Butyl 2,4-dimethyl-1-benzyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (30)



¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.48 (s, 9H,

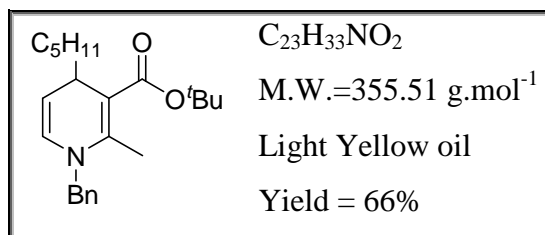
(CH₃)₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 3.37-3.40 (m, 1H), 4.54 (AB, J_{AB} = 16.8 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.85 (dd, J = 5.9 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 5.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 7.18-7.36 (m, 5H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.8, 24.1, 27.4, 27.6, 27.8, 28.7, 52.3, 77.7, 102.3, 107.6, 124.9, 125.8, 127.7, 128.9, 137.6, 146.4, 168.7. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₉H₂₅NO₂ 299.18853, found m/z 299.1872.

tert-Butyl 2-methyl-4-ethyl-1-benzyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (31)

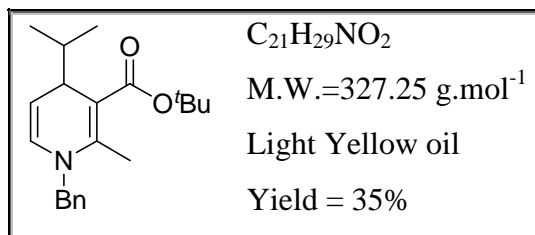


¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.30-3.39 (m, 1H, CH), 4.40-4.50 (m, 2H, CH₂), 4.56 (AB, J_{AB} = 17.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.89 (dd, J = 5.8 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 5.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H, N-CH_{ethylenic}), 7.15-7.40 (m, 5H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 10.0, 16.2, 28.8, 32.0, 35.6, 53.8, 79.1, 102.3, 107.0, 126.5, 127.6, 129.2, 131.0, 139.0, 148.8, 159.9. HRMS (EI⁺) calcd for [M- C₂H₅]⁺ C₁₈H₂₂NO₂ 284.16505, found m/z 284.1631.

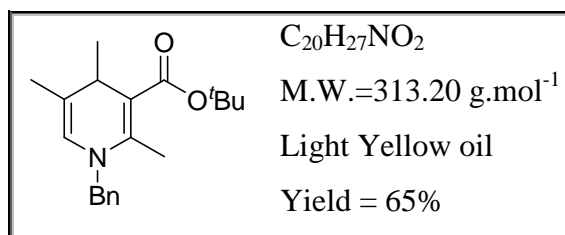
tert-Butyl 2-methyl-4-pentyl-1-benzyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (32)



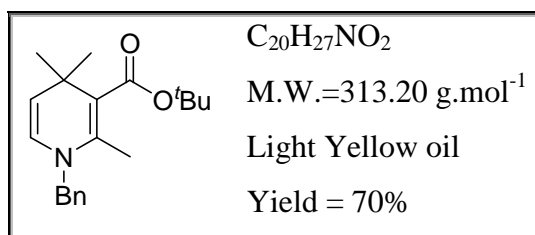
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.91 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.13-1.61 (m, 8H, 4CH₂), 1.49 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.37-3.39 (m, 2H, CH(C₅H₁₁)), 4.56 (AB, J_{AB} = 17.0 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.86-4.93 (m, 1H, H_{ethylenic}), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H, N-CH_{ethylenic}), 7.20-7.40 (m, 5H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.6, 16.2, 23.2, 25.3, 28.8, 32.5, 34.1, 39.7, 53.8, 77.6, 107.5, 126.5, 127.6, 129.2, 130.8, 139.8, 147.2. HRMS (EI⁺) calcd for [M- C₅H₁₁]⁺ C₁₈H₂₂NO₂ 284.16505, found m/z 284.164

tert-Butyl 2-methyl-4-isopropyl-1-benzyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (33)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 2CH₃), 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.90-3.96 (m, 1H, CH-CH(CH₃)₂), 4.54 (AB, *J*_{AB} = 17.0 Hz, 2H, NCH₂), 4.79-4.83 (m, 1H, H_{ethylenic}), 6.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 7.19-7.36 (m, 5H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 16.3, 17.8, 19.3, 28.8, 29.0, 34.9, 40.6, 53.8, 79.1, 104.0, 113.9, 126.7, 127.4, 129.1, 131.7, 137.6, 138.8, 168.5. HRMS (EI⁺) calcd for [M-C₃H₇]⁺ C₁₈H₂₂NO₂ 284.16505, found *m/z* 284.1648.

tert-Butyl 2,4,5-trimethyl-1-benzyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (34)

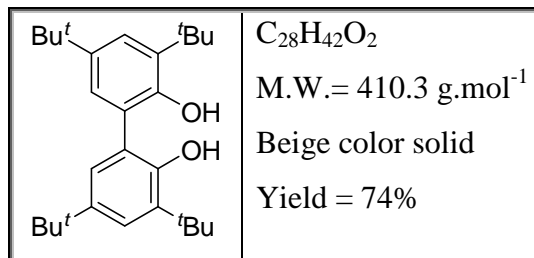
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.52 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.72 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, N-C(CH₃)), 3.28 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (AB, *J*_{AB} = 17.4 Hz, 2H, CH₂Ph), 5.79 (s, 1H, H_{ethylenic}), 7.18-7.36 (m, 5H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.6, 17.3, 20.6, 27.4, 32.9, 52.1, 77.5, 100.3, 116.0, 124.1, 124.9, 126.1, 127.7, 137.7, 146.5, 167.8. HRMS (EI⁺) calcd for C₂₀H₂₇NO₂ 313.20418, found *m/z* 313.2052.

tert-Butyl 2,4,4-trimethyl-1-benzyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (35)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.30 (s, 6H, (CH₃)₂), 1.53 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.93 (s, 3H, CH₃), 4.45-4.48 (m, 1H + 2H, H_{ethylenic} + CH₂Ph), 5.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, N-CH_{ethylenic}), 7.22-7.37 (m, 5H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 16.5, 28.3, 32.1, 33.0,

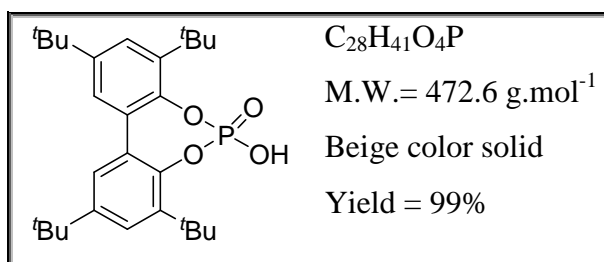
53.3 , 79.8, 110.1, 112.4, 125.9, 127.1, 128.5, 128.7, 139.1, 139.2, 169.5. HRMS (EI⁺) calcd for C₂₀H₂₇NO₂ 313.20418, found *m/z* 313.2048.

3,3',5,5'-tera-*tert*-butyl-2,2'-hydroxy-1,1'-biphenyl (38b)



A solution of potassium hydroxide (5.53 g, 3.5 eq.), K₃Fe(CN)₆ (9.15 g, 1 eq.) in 150 mL of water was added over one hour in a solution of 2,4-di-*ter*-butylphenol (5.64g, 27.4 mmol) in methanol (150 mL). The mixture was stirred one night before the addition of 100 mL of water. The suspension was extracted with ethyl acetate (250 mL), and the aqueous solution was extracted twice with diethyl ether. Combined organic phase were washed with brine, dried over Na₂SO₄. Removal of the solvents under vacuum afforded a light brown solid. Washing with n-hexane resulted in a beige color powder with 74 % yield (4.15 g) which crystallize in a mixture diethyl ether/hexane. ¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.36 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.49 (s, 9H, (CH₃)₃), 7.15 (s, 1H, H_{Ar}), 7.43 (s, 1H, H_{Ar}). ¹³C NMR (50,34 MHz, CDCl₃): δ ppm = 30.0, 31.4, 35.2, 37.7, 123.2, 123.8, 134.8, 137.0, 144.1, 146.4.

3,3',5,5'-tera-*ter*-butyl-1,1'-biphenyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (39b)



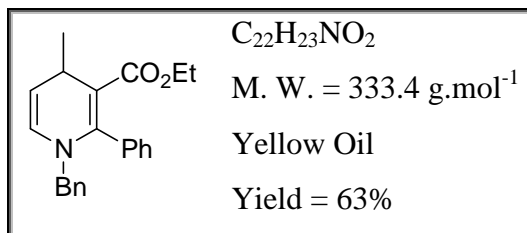
In a schlenk tube equipped with a condensor, corresponding diol (4.12 g, 10 mmol) was dissolved under argon in pyridine (28 mL). POCl₃ (2 mL, 6 eq.) was slowly added trough the condensor and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. 10 mL of water were added and the suspension was stirred again 10 minutes. 6N HCl was then slowly added to the mixture which was extracted 3 times with dichloromethane. Organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated to offer the expected product as a beige color solid with a quantitative yield (4.80 g, 99 %). ¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.37 (s, 9H,

(CH₃)₃), 155 (s, 9H, (CH₃)₃), 7.22 (s, 1H, H_{Ar}), 7.52 (s, 1H, H_{Ar}). ¹³C NMR (50,34 MHz, CDCl₃): δ ppm = 31.7, 31.8, 35.1, 35.9, 125.7, 126.9, 127.0, 130.4, 140.6, 148.3. ³¹P NMR, (81,02 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.84.

General procedure for the phosphoric acid catalyzed synthesis of 1,4-dihydropyridines

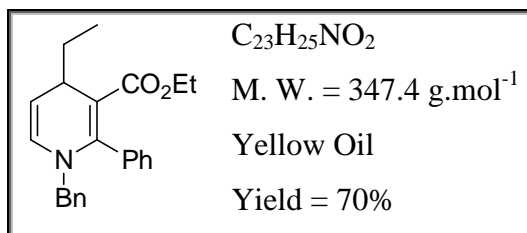
In a schlenk tube under argon, were successively introduced sodium sulfate (150 mg), phosphoric acid **39b** (5 % mol.), dichloromethane (10 mL/mmol), the enaminoester (1 mmol) and the unsaturated aldehyde (1.2 equiv.). The solution was stirred at room temperature until completion by TLC analysis. The solution was then filtered through a Celite path, and concentrated under vacuum. The crude oily mixture was purified on silica gel by flash chromatography (eluent: petroleum ether/diethyl ether, 9/1).

ethyl 1-benzyl-4-methyl-2-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (40)



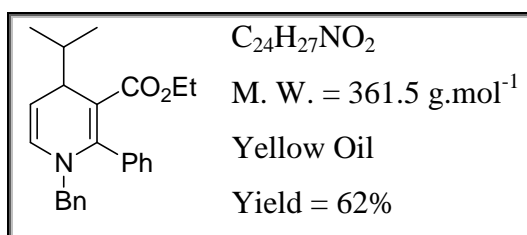
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 3.41-3.60 (m, 1H, CHCH₃), 3.82 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.16 (AB, *J*_{AB} = 16.3 Hz, 2H, NCH₂), 4.97-5.04 (m, 1H, H_{ethylenic}), 5.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, N-CH_{ethylenic}), 7.06-7.32 (m, 10H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.1, 25.7, 29.0, 54.2, 59.4, 103.6, 110.3, 127.1, 127.6, 128.4, 128.8, 129.5, 129.8, 137.0, 139.0, 151.1, 168.7. HRMS (EI⁺) calcd for C₂₁H₂₀NO₂ [M-. CH₃]⁺ 318.14940, found *m/z* 318.1507.

ethyl 1-benzyl-4-ethyl-2-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (43)



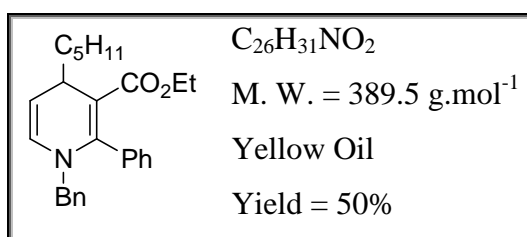
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.28-1.53 (m, 2H, CH_2), 3.41-3.60 (m, 1H, CHCH_3), 3.81 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.15 (AB, $J_{AB} = 15.9$ Hz, 2H, NCH_2), 4.90-5.03 (m, 1H, $\text{H}_{\text{ethylenic}}$), 6.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{N-CH}_{\text{ethylenic}}$), 7.06-7.38 (m, 10H, H_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$ (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 8.3, 12.7, 30.2, 30.5, 33.7, 52.7, 57.9, 100.2, 106.8, 125.9, 126.2, 126.4, 127.0, 127.4, 127.7, 128.0, 128.3, 128.5, 128.7, 135.8, 137.8, 150.2, 167.4. **HRMS** (EI^+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M}^- \cdot \text{C}_2\text{H}_5$] $^+$ 318.14940, found m/z 318.1515.

ethyl 1-benzyl-4-isopropyl-2-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (44)



$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.25-1.37 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.73-1.80 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.48-3.55 (m, 1H, CHCH_3), 3.80 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.13 (AB, $J_{AB} = 17.9$ Hz, 2H, NCH_2), 4.88-4.94 (m, 1H, $\text{H}_{\text{ethylenic}}$), 6.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{N-CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.94-7.38 (m, 10H, H_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$ (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 12.7, 16.3, 17.6, 33.2, 38.7, 52.8, 57.9, 99.7, 103.9, 126.8, 126.9, 127.4, 127.5, 127.6, 127.6, 129.3, 135.9, 137.0, 150.2, 167.7. **HRMS** (EI^+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M}^- \cdot \text{C}_3\text{H}_7$] $^+$ 318.14940, found m/z 318.1483.

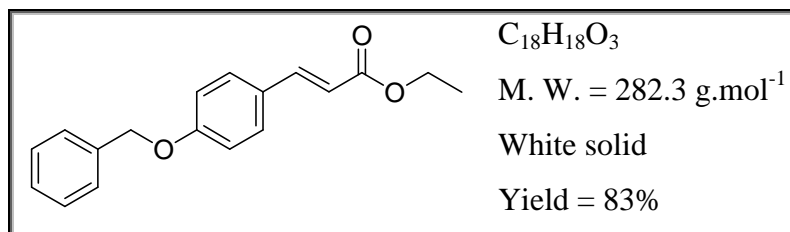
ethyl 1-benzyl-4-pentyl-2-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (45)



$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.21-1.47 (m, 8H, CH_2), 3.50-3.57 (m, 1H, $\text{CH}(\text{C}_5\text{H}_{11})$), 3.82 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.16 (AB, $J_{AB} = 16.0$ Hz, 2H, NCH_2), 4.88-4.92 (m, 1H, $\text{H}_{\text{ethylenic}}$), 6.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{N-CH}_{\text{ethylenic}}$), 7.07-7.34 (m, 10H, H_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$ (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 12.7, 13.1, 21.7, 23.5, 31.0, 32.3, 37.9, 52.8, 57.9, 100.6, 107.4, 125.9, 126.2, 126.9, 127.0, 127.4, 127.5, 127.5, 128.5, 135.7, 137.4, 150.0, 167.3. **HRMS** (EI^+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M}^- \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$] $^+$ 318.14940, found

m/z 318.1482.

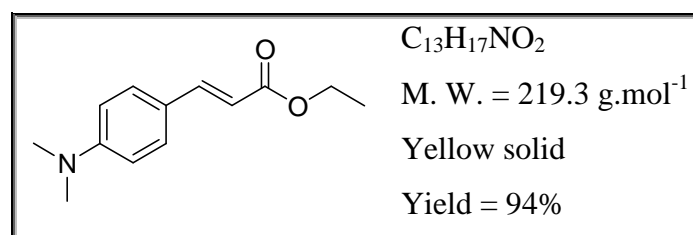
(E)-ethyl 3-(4-(benzyloxy)phenyl)acrylate (46)



In a Schlenk tube, LiCl was vigorously dried under vacuum, then 100 mL acetonitrile were added. The reaction flask was cooled down to 0° C and 5.97 mL (30.1 mmol, 6.74 g) of triethylphosphonoacetate in 100 mL acetonitrile were added followed by aldehyde (30.1 mmol, 1 eq.). The solution was stirred over 5 min before adding 1,8- Diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene (30.1 mmol, 1 eq., 4.58 g, 4.95 mL). The flask was allowed to warm to room temperature and stirred. After completion, a saturated solution of NH₄Cl was added. The organic layer was washed by brine solution then dried over MgSO₄. The crude product was purified on silica gel by flash chromatography (eluent : Heptane/Et₂O 7/3) to give the corresponding products as powders.

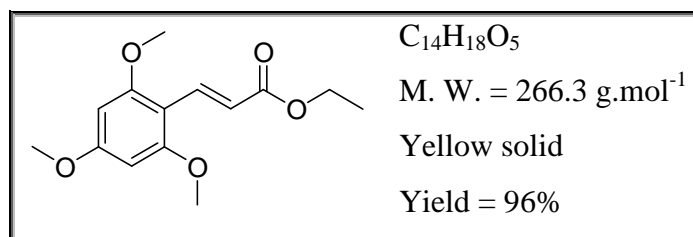
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 5.12 (s, 2H, CH₂), 6.33 (d, J = 16 Hz, 1H, C(O)CH_{ethylenic}), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.4-7.6 (m, 7H, H_{Ar}), 7.67 (d, J = 16 Hz, 1H, Ar-CH_{ethylenic}).

(E)-ethyl 3-(4-(dimethylamino)phenyl)acrylate (47)

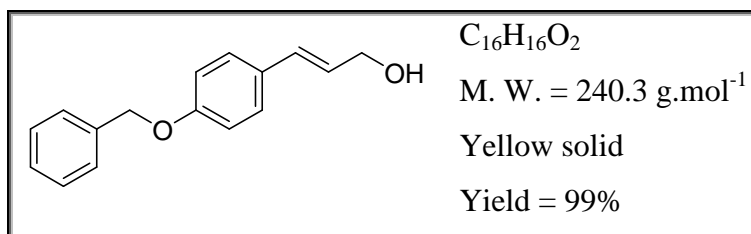


¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.04 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 6.25 (d, J = 15.9 Hz, 1H, C(O)CH_{ethylenic}), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H, Ar-CH_{ethylenic}).

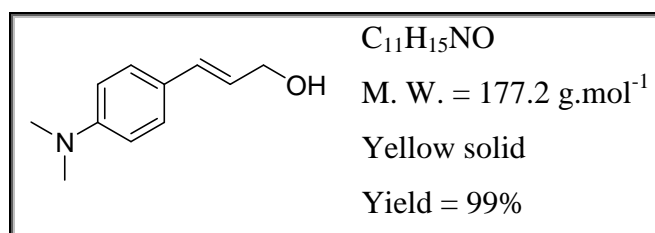
¹³C-NMR (50.329 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.9, 40.8, 60.3, 112.7, 117.8, 124.4, 129.9, 136.9, 150.6, 168.8.

(E)-ethyl 3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)acrylate (48)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.85 (s, 9H, OCH₃), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.10 (s, 2H, H_{Ar}), 6.80 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, C(O)CH_{ethylenic}), 8.10 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, Ar-CH_{ethylenic}). ¹³C-NMR (50.329 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.9, 56.1, 60.3, 90.8, 106, 117.8, 135.9, 161.6, 163, 170.

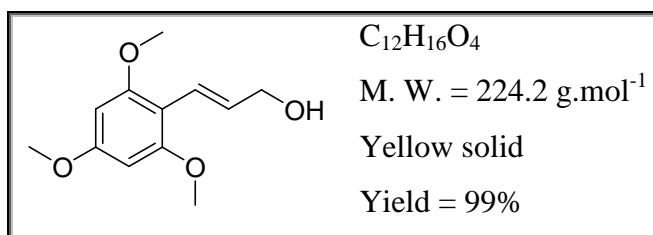
(E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)prop-2-en-1-ol (49)

In a Schlenk tube, esters were diluted in toluene (70 mL). The reaction flask was cooled down to -78° C, then diisobutylaluminium hydride (2 eq.) was added slowly via canula. The mixture was stirred until completion. The reaction was diluted in dichloromethane then quenched with the suitable quantity of a saturated solution of Na₂SO₄ in order to precipitate aluminium salts then MgSO₄ was added. The insoluble material was filtered off through Celite and solvent was pumped off under vacuum to give the corresponding alcohols in quantitative yields. ¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.25 - 4.40 ppm (m, 2H, CH₂OH), 5.10 (s, 2H, ArCH₂), 6.15 - 6.30 (m, 1H, CH₂(OH)CH_{ethylenic}), 6.59 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, ArCH_{ethylenic}), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.1-7.5 (m, 7H, H_{Ar}). ¹³C-NMR (50.329 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 64.4, 70.4, 115.7, 127.6, 128.2, 128.5, 129, 130, 131, 137.3, 159.

(E)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)prop-2-en-1-ol (50)

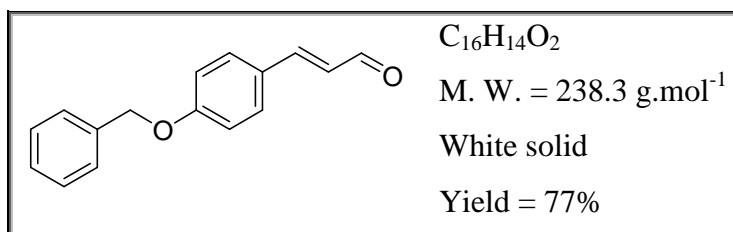
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.99 (s, 6H, CH_3), 4.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 6.24 (m, 1H, $\text{CH(OH)}\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.55 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_{\text{ethylenic}}$), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (50.329 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 40.9, 64.7, 112.7, 124.4, 125.4, 127.9, 132.3, 150.6.

(E)-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (51)

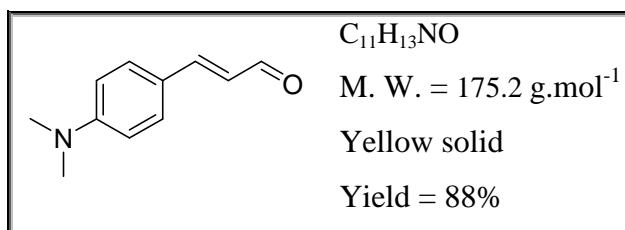


$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.85 (s, 9H, CH_3), 4.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 6.10 (s, 2H, H_{Ar}), 6.60-6.80 (m, 1H, $\text{CH(OH)}\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.90 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_{\text{ethylenic}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50.329 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 56.1, 65.9, 91.0, 107.1, 122.3, 129.2, 158.2, 159.0.

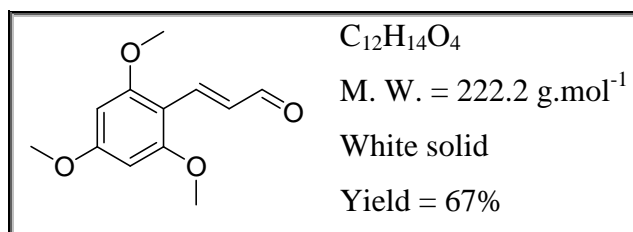
(E)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)acrylaldehyde (52)



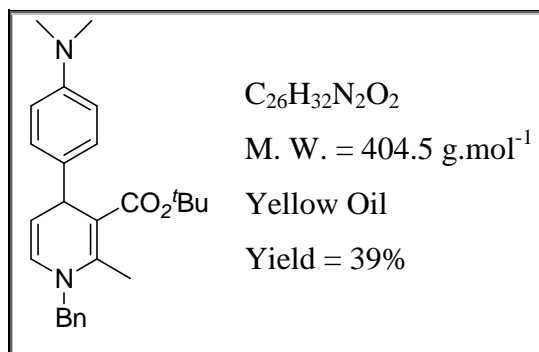
A mixture of alcohols and BaMnO_4 was dissolved in dichloromethane and stirred at room temperature for 5 hours. The insoluble material was filtered off through Celite and solvent was pumped off under vacuum to give the corresponding aldehydes in good yields. $^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.13 (s, 2H, CH_2), 6.62 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 15.8$ Hz, 1H, $\text{C(O)}\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.1-7.7 (m, 8H, $\text{H}_{\text{Ar}} + \text{CHO}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50.329 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 70.5, 115.9, 127.4, 127.9, 128.7, 129.1, 130.8, 136.7, 153.1, 161.7, 194.1.

(E)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)acrylaldehyde (53)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.07 (s, 6H, CH₃), 6.52 (dd, J = 7.9 Hz, J = 18.0 Hz, 1H, CH_{ethylenic}), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (d, J = 18 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 9.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CHO). ¹³C-NMR (50.329 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 40.5, 112.0, 112.2, 124.2, 130.9, 132.5, 152.8, 154.4, 194.2.

(E)-3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)acrylaldehyde (54)

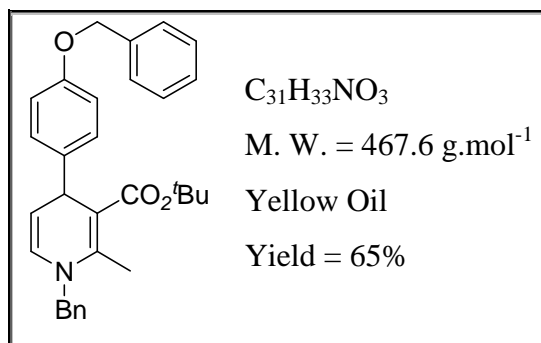
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.88 ppm (s, 9H, CH₃), 6.14 (s, 2H, H_{Ar}), 7.08 (dd, J = 8.1 Hz, J = 16.0 Hz, CH_{ethylenic}), 7.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH_{ethylenic}), 9.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CHO). ¹³C-NMR (50.329 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 55.9, 56.2, 90.8, 106.2, 129.4, 145.2, 161.8, 164.4, 197.0.

tert-butyl 1-benzyl-4-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (55)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 (s, 9H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.93 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4.53-4.61(m, 3H, NCH₂Ph + CH_{Ar}), 5.80-5.90 (m, 1H, H_{ethylenic}), 5.93 (d, J = 7.6

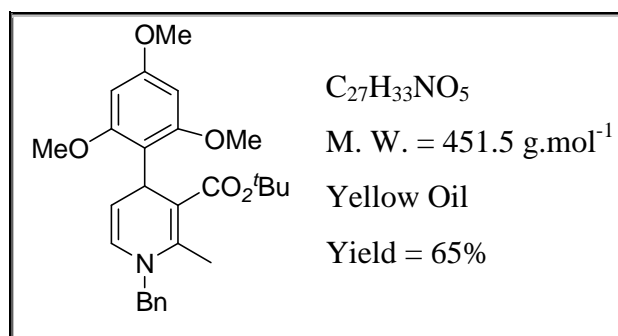
Hz, 1H, $H_{\text{ethylenic}}$), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{ArN}), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{ArN}), 7.25-7.36 (m, 5H, H_{Ar}). HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ 404.24638, found m/z 404.2480.

tert-butyl 1-benzyl-4-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (56)

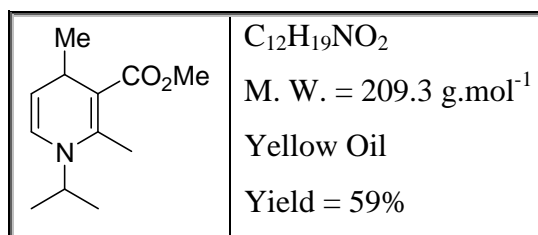


^1H -NMR (200.131 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.28 ppm (s, 9H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.59 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{CHPh}$), 4.89-4.95 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 5.07 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{N-CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.90-6.94 (m, 2H, H_{Ar}), 7.18-7.44 (m, 14H, H_{Ar}). ^{13}C -NMR (50.329 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 16.2, 28.6, 40.5, 54.0, 70.4, 79.3, 108.3, 115.0, 126.6, 127.8, 127.9, 128.2, 128.8, 128.9, 129.2, 129.6, 133.6, 142.4, 147.7, 157.4, 169.1. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ 467.24604, found m/z 467.2466.

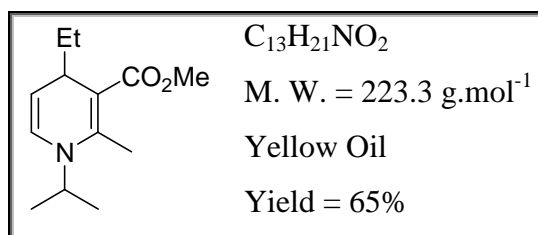
tert-butyl 1-benzyl-2-methyl-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (57)



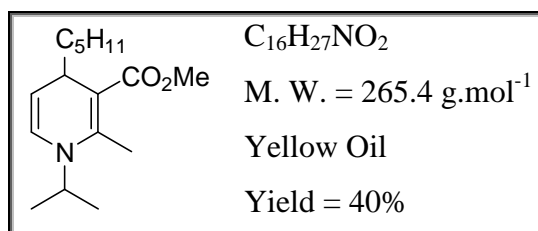
^1H -NMR (200.131 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.23 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 9H, 3 OCH_3), 4.57-4.69 (m, 1H + 2H, $\text{CHAr} + \text{NCH}_2$), 5.20-5.24 (m, 1H, $H_{\text{ethylenic}}$), 5.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H_{\text{ethylenic}}$), 7.28-7.36 (m, 7H, H_{Ar}).

methyl 1-isopropyl-2,4-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (58)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CHCH₃), 1.25 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H, 2CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 3.32-3.39 (m, 1H, CHCH₃), 3.74 (s, 3H, CHCH₃), 4.07-4.17 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.97-5.04 (m, 1H, H_{ethylenic}), 6.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, N-CH_{ethylenic}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 16.1, 20.4, 21.1, 26.7, 51.1, 52.1, 107.2, 108.9, 127.1, 150.4, 164.2.

methyl 1-isopropyl-2-methyl-4-ethyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (59)

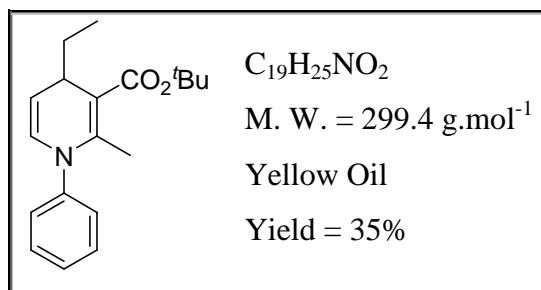
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.20 (d, *J* = 5.3 Hz, 6H, 2CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 3.33 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.74 (s, 3H, CHCH₃), 4.07-4.17 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.97-5.04 (m, 1H, H_{ethylenic}), 6.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, N-CH_{ethylenic}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 8.1, 14.5, 20.1, 21.3, 29.7, 33.1, 46.0, 49.6, 97.7, 106.6, 122.8, 148.6, 169.1. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₁H₁₆NO₂ [M-. C₂H₅]⁺ 194.11810, found *m/z* 194.1182.

methyl 1-isopropyl-2-methyl-4-pentyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (60)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, (C₄H₈)CH₃), 1.12-2.02 (m, 14H, 4CH₂ + CH(CH₃)₂), 2.42 (s, 3H, CH₃), 3.33-3.36 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 4.05-4.18 (m, 1H, CH(C₅H₁₁)), 4.96-5.00 (m, 1H, H_{ethylenic}), 6.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, N-CH_{ethylenic}).

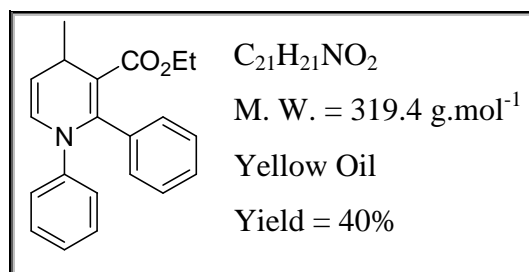
N-CH_{ethylenic}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 13.1, 15.6, 20.1, 21.7, 23.4, 01.0, 37.4, 46.0, 49.6, 98.2, 107.1, 122.6, 148.4, 169.1. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₆H₂₇NO₂ 265.20418, found *m/z* 265.2028.

isopropenyl 4-ethyl-2-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (63)



¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.90 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.28 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.40-1.54 (m, 2H, CH₂), 3.48 (s, 3H, CH₃), 4.87-4.94 (m, 1H, CH_{ethylenic}), 6.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, N-CH_{ethylenic}), 7.12-7.40 (m, 5H, H_{Ar}). ¹³C NMR (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 10.4, 17.5, 21.6, 27.4, 28.0, 77.8, 102.3, 105.2, 125.7, 126.3, 128.3, 129.6, 142.9, 146.1, 167.8. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₉H₂₅NO₂ 299.18853, found *m/z* 299.1901.

isopropenyl 4-ethyl-2-methyl-1-phenyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (66)



¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.28 (d, 1H, *J* = 4 Hz, CHCH₃), 3.50-3.57 (m, 1H, CHCH₃), 3.85 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5.06-5.13 (m, 1H, CH_{ethylenic}), 6.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, N-CH_{ethylenic}), 7.09-7.21 (m, 10H, H_{Ar}). HRMS (EI⁺) calcd for C₂₁H₂₁NO₂ 319.15723, found *m/z* 319.157.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

¹ E. Felice, S. Fioraventi, L. Pellacani, P. A. Tardella *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4413.

² a) T. Jerphagnon, J.-L. Renaud, P. Demonchaux, P. Ferreira, C. Bruneau *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 33. b) T. Jerphagnon, J.-L. Renaud, P. Demonchaux, P. Ferreira, C. Bruneau *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, 14, 1973. c) M. Lui, M. P. Sibi *Tetrahedron* **2002**, 58, 7991. c) Y. G. Zhou, W. Tang, W. B. Wang, W. Li, X. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4952. d) W. Tang, S. Wi, X. Zhang *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9570. e) D. Heller, H. J. Drexler, J. You, W. Baumann, K. Drauz, H. P. Krimmer, A. Börner *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5196. f) J. Holz, A. Monsees, H. Jiao, J. You, I. V. Komarov, C. Fischer, K. Drauz, A. Börner *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1701. g) S. I. Lee, Y. J. Zhang *Org. Lett.* **2002**, 4, 2429. h) M. Yasutake, I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto *Org. Lett.* **2001**, 3, 1701. i) D. Peña, A. J. Minnaard, J. G. De Vries, B. L. Feringa *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14552. j) D. Peña, A. J. Minnaard, J. A. F. Boogers, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, B. L. Feringa *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1087. k) D. Peña, A. J. Minnaard, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, B. L. Feringa *Org. Lett.* **2003**, 5, 475.

³ a) J. Blot, A. Baidou, C. Bellec, M-C. Fargeau-Bellasoued, J-P. Célérier, G. Lhommet, D. Gardette, J-C. Gramain *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8511. b) J. P. Michael, C. B. de Koning, D. Gravestock, G. D. Hosken, A. S. Howard, C. M. Jungmann, R. W. M. Krause, A. S. Parsons, S. C. Pelly, T. V. Stanbury *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 979. c) C. David, J. Blot, C. Bellec, M-C. Fargeau-Bellasoued, G. Haviari, J-P. Célérier, G. Lhommet, J-C. Gramain, D. Gardette *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3122. d) J. P. Michael, A. S. Parsons *Tetrahedron* **1999**, 55, 10915.

⁴ L. G. Beholz, P. Benovsky, D. L. Ward, N. S. Barta, J. R. Stille *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1033.

⁵ a) A-Z. A. Elassar, E. A. A. I-Khair *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463. b) C. Agami, L. Dechoux, V. Hebbe *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2521. c) H. M. Hassneen, T. A. Abdallah *Molecules*

2003, 8, 333.

⁶ N. Jiang, Z. Qu, J. Wang *Org. Lett.* **2001**, 3, 2989.

⁷ a) S. Fustero, B. Pina, E. Salavert, A. Navarro, M. C. Ramirez de Arellano, A. Simón-Fuentes *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4667. b) S. Fustero, B. Pina, M. Garcíá de la Torre, A. Navarro, M.C. Ramirez de Arellano, A. Simón-Fuentes *Org. Lett.* **1999**, 1, 977.

⁸ a) A. S.-Y. Lee, R. Y. Cheng *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 443. b) T. G. C. Bird, A. Olivier *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 6, 515. c) S. M. Hannick, Y. Kishi *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3833.

⁹ a) A. R. Katritzky, Y. Fang, A. Donkor, J. Xu *Synthesis* **2000**, 2029. b) G. Bartoli, C. Cimarelli, R. Dalpozzo, G. Palmieri *Tetrahedron* **1995**, 51, 8613.

¹⁰ S. Fustero, M. Garcíá de la Torre, V. Jofrè, R. Pérez Carlon, A. Navarro, A. Simón-Fuentes *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8825.

¹¹ a) P. G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini *Synthesis* **1983**, 902. b) H. M. C. Ferraz, E. O. Oliveira, M. E. Payret-Arrua, C. A. Brandt *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7357. c) A. Amougay, O. Letsch, J. P. Pete *Tetrahedron* **1996**, 52, 2405. d) C. L. Valduga, A. Squizani, H. S. Braibante, M. E. F. Braibante *Synthesis* **1997**, 1019. e) N. Leflemme, P. Dallemagne, S. Rault *Synthesis* **2002**, 1740. f) S. Calvet, O. David, C. Vanucci-Bacqué, M-C. Fargeau-Bellased, G. Lhommet *Tetrahedron* **2003**, 59, 6333.

¹² P. Dupau, A.-E. Hay, C. Alameda Angulo, P. H. Dixneuf, C. Bruneau *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, 67, 235.

¹³ H. A. Stefani, I. M. Costa, D. de O. Silva *Synthesis* **2000**, 1526.

¹⁴ C. L. Valduga, H. S. Braibante, M. E. F. Braibante *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 189.

¹⁵ B. Rechsteimer, F. Texier-Boullet, J. Hamelin *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5071.

¹⁶ M. E. F. Braibante, H. S. Braibante, L. Missio, A. Andricopulo *Synthesis* **1994**, 898.

¹⁷ A. Arcadi, G. Bianchi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli *Green Chem.* **2003**, 5, 64.

¹⁸ C. A. Brandt, A. C. M. P. da Silva, C. G. Pancote, C. L. Brito, M. A. B. da Silveira

Synthesis **2004**, 1557.

- ¹⁹ a) G. Bartoli, M. Bosco, M. Locatelli, E. Marcantoni, P. Melchiorre, L. Sambri *Synlett* **2004**, 239. b) A. R. Khosropour, M. M. Khodaei, M. Kookhazadeh *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1725. c) M. M. Khodaei, A.R. Khosropour, M. Kookhazadeh *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 209. d) M. M. Khodaei, A. R. Khosropour, M. Kookhazadeh *Synlett* **2004**, 1980.
- ²⁰ H. Yamamoto (Eds.): *Lewis Acid Reagents Oxford University Press*, Oxford, **1999**.
- ²¹ a) R. Kaur Vohra, J-L. Renaud, C. Bruneau *Collect. of Czech. Chem. Comm.* **2005**, 70, 1943. b) R. Kaur Vohra, J-L. Renaud, C. Bruneau *Synthesis*, **2007**, 731.
- ²² a) C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6217. b) Z.-P. Zhan, Y.-Y. Cui, H.-J. Liu *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9143. c) Z.-P. Zhan, H.-J. Liu *Synlett* **2006**, 2278. d) Z.-P. Zhan, J.-L. Yu, H.-J. Liu, Y.-Y. Cui, R.-F. Yang, W.-Z. Yang, J.-P. Li *J. Org. Chem.* **2007**, 71, 8298.
- ²³ H. Hebbache, Z. Hank, S. Boutamine, M. Meklati , C. Bruneau, J.-L. Renaud *C. R.. Chimie* **2008**, 612.
- ²⁴ G. Bartoli, K. Babbiuch, M. Bosco, A. Carlone, P. Galzerano, P. Melchiorre, L. Sambri, *Synlett* **2007**, 2897.
- ²⁵ a) R. Sridhar, P. T. Perumal *Tetrahedron*, **2005**, 61, 2465. b) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni *Synlett*, **2008**, 4, 509.
- ²⁶ a) S. Ko, C. F. Yao *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7293. b) V. Sridharan, P. T. Perumal, C. Avendaño, J. C. Menendez *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4407.
- ²⁷ a) G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, C. S. Reddy, J. S. Yadav *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4129. b) S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C. F. Yao *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 5771.
- ²⁸ R. K. Vohra, C. Bruneau, J. L. Renaud *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2571.
- ²⁹ T. Kudo, M. S. Gordon *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11432.
- ³⁰ T. Kudo, M. S. Gordon *J. J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 4058.

-
- ³¹ K. Jug, D. Wichmann *J. Comp. Chem.* **2000**, *21*, 1549.
- ³² G. Li, L. Wang, H. Ni, C.U. Pittman *J Inorg Organomet Polymer* **2001**, *11*, 3, 123.
- ³³ A. Provatas, J.G. Matissons *Trends in Polymer Sciences* **1997**, *5*, 327.
- ³⁴ F. J. Feher, R. Terroba, J. W. Ziller *Chem. Commun.* **1999**, 2309.
- ³⁵ H. C. L. Abbenhuis *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1.
- ³⁶ R. W. Hanssen, R. A. van Santen, H. C. L. Abbenhuis *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 675.
- ³⁷ a) J.-C. Liu *Chem. Commun.* **1996**, 1109. b) F. J. Feher, J. F. Walzer *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1689.
- ³⁸ F. J. Feher, T. L. Tajima *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2145.
- ³⁹ a) L. Zhang, H. C. L. Abbenhuis, G. Gerritsen, N. N. Bhriain, P. C. M. M. Magusin, B. Mezari, W. Han, R. A. van Santen, Q. Yang, C. Li *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1210. b) M. D. Skowronska-Ptasinska, M. L. W. Vorstenbosch, R. A. van Santen, H. C. L. Abbenhuis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *4*, 41. c) travaux de thèse de *Martinus Lambertus Wilhelmus Vorstenbosch*, Eindhoven University of Technology, Pays-Bas. d) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe *J. Catal.* **2005**, *233*, 90. e) Y. M. Wang, P. C. M. M. Magusin, R. A. van Santen, H. C. L. Abbenhuis *J. Catal.* **2007**, *251*, 453.
- ⁴⁰ H. C. L. Abbenhuis, H. W. G. Van Herwinjnen, R. A. Van Santen *Chem. Commun.* **1996**, 1941.
- ⁴¹ J. I. van der Vlugt, A. C. Hewat, S. Neto, R. Sablong, A. M. Mills, M. Lutz, A. L. Spek, C. Muller, D. Vogt *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 993.
- ⁴² R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.
- ⁴³ S. S. Bisht, N. Dwivedi, R. P. Tripathi *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1187.
- ⁴⁴ M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai *Tetrahedron. Lett.* **1984**, *25*, 2183.
- ⁴⁵ Renaud, J.-L. Thèse de doctorat de l'Université de Paris 6 **1998**, 104.

⁴⁶ a) S. Yamazaki, Y. Yamazaki *Chem. Lett.* **1989**, 1361. b) S. Velusamy, T. Punniyamurthy *Org. Lett.* **2004**, 6, 2, 217. c) T. Kimura, M. Fyita, T. Ando *Chem. Lett.* **1988**, 1387. d) S. Kanemotu, S. Matsubara, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 61, 3607.

Chapitre 3

Synthèse de 1,4-dihydropyridines optiquement enrichies par catalyse asymétrique.

Introduction

Comme nous l'avons déjà mentionné, la catalyse asymétrique est généralement définie comme une approche destinée à la synthèse de composés optiquement enrichis. Elle permet en effet une évidente économie d'atomes, puisque l'auxiliaire chiral, qui est souvent très coûteux, est utilisé avec de très faibles quantités, pour produire des substrats à haute valeur ajoutée.¹

L'intérêt des chimistes pour ce type d'approche ne cesse donc de croître,² et ceci également dans le secteur industriel puisqu'à ce jour, on peut recenser plus d'une vingtaine de procédés industriels impliquant la catalyse asymétrique pour la production de molécules optiquement actives, et ceci à l'échelle de plusieurs tonnes par an.²⁻³

Dans le but d'accéder à des 1,4-dihydropyridines chirales, nous avons souhaité développer une version énantiosélective de l'approche mise au point en série racémique. En effet, au début de ces travaux de thèse, aucune synthèse énantiosélective de 1,4-dihydropyridine par catalyse asymétrique n'avait été reportée dans la littérature.

Nous aborderons donc dans ce chapitre trois parties :

- La première partie traitera des premiers résultats obtenus pour la synthèse énantiosélective de 1,4-dihydropyridines mettant en jeu des acides de Lewis en présence de ligands chiraux.
- La seconde partie décrira ensuite la synthèse d'acides phosphoriques chiraux dérivés du 1,1'-Binaphtol, puis leur utilisation dans le cadre de la synthèse de 1,4-dihydropyridines optiquement enrichies.
- Enfin, nous aborderons les différentes perspectives de cette étude, et notamment des réactions de réduction du noyau dihydropyridine.

I. Synthèse de 1,4-dihydropyridines optiquement enrichies par catalyse acide de Lewis.

1. Généralités

La catalyse asymétrique assistée par des métaux a déjà permis la formation de nombreux composés chiraux.⁴ Les catalyseurs sont généralement des complexes métalliques constitués de métaux de transition, liés de façon covalente ou non à des ligands organiques chiraux. Ils permettent alors de contrôler de façon stérique et/ou électronique l'activation métallique, pour produire l'un des énantiomères de manière préférentielle.⁵

L'utilisation de ligands dérivés des oxazolines en catalyse asymétrique a été reportée pour la première fois en 1986. Elle a tout d'abord été appliquée à la monophénylation de diols,⁶ puis l'hydrosilylation de cétones.⁷ Ces travaux ont été à l'origine d'une recherche importante donnant lieu à la synthèse de nombreux ligands chiraux contenant au moins une unité structurale de type oxazoline.⁸⁻⁹ En effet, ces noyaux se coordinent facilement à de nombreux centres métalliques pour former une large gamme de complexes de métaux de transition.¹⁰ Des ligands contenant un, deux, ou plusieurs cycles oxazolines, et mettant en jeu divers hétéroatomes et éléments de chiralité, ont donc été largement reportés pour un grand nombre de réactions asymétriques.¹¹

Parmi eux, les complexes de ligands chiraux de type pyridine bis-oxazoline, couramment appelés pybox (Figure 1) ont été utilisés avec succès en catalyse asymétrique.¹²⁻¹³ En effet, la nature tridente du ligand conduit à des complexes parfaitement solubles et stables. De plus, grâce à la proximité des deux centres stéréogènes par rapport métal, il est possible de s'attendre à un contrôle important de la stéréosélectivité.

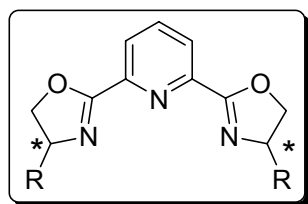
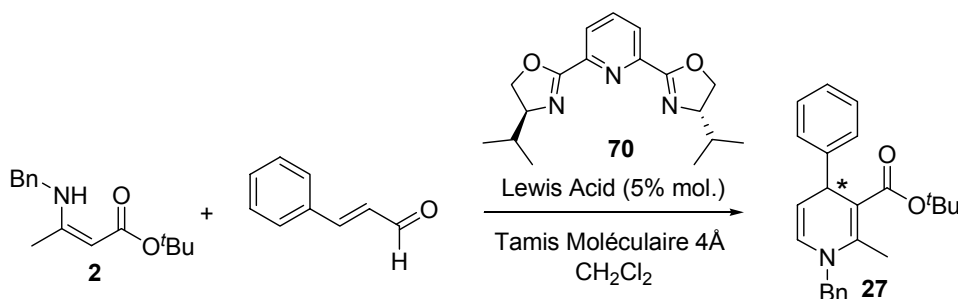


Figure 1. *Ligand Pybox chiral.*

2. Catalyse à l'aide de Pybox chirales

Il nous a semblé intéressant de tester l'efficacité de tels ligands pour la synthèse énantiosélective de 1,4-dihydropyridines. Pour cela, nous avons étudié la condensation du cinnamaldéhyde sur le β -énaminoester **2**, en présence de 5% molaire du ligand pybox **70** et des triflates de lanthane et de scandium (Tableau 1).

Les réactions sont suivies par chromatographie sur couche mince et les taux conversions sont évalués par RMN ^1H . Les excès énantiomériques ont été mesurés par chromatographie liquide haute performance (HLPC), sur colonne Chiralpack[®] OD-H. La phase mobile est constituée d'un mélange hexane/isopropanol (97 : 3) et est éluée avec un débit de 0,8 mL.min⁻¹. La longueur d'onde du détecteur est fixée à 254 nm. Le composé modèle *rac*-**27** apparaît sous la forme de deux pics, à des temps de rétention de 8,7 min et 11,3 min.



Entrée	Catalyseur	Température	Solvant	Conversion (%)	e.e (%)
1	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	0°C	CH_2Cl_2	>95	30
2	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	0°C	THF	>95	0
3	$\text{Zn}(\text{OTf})_3$	0°C	CH_2Cl_2	>95	30
4	$\text{La}(\text{OTf})_3$	0°C	CH_2Cl_2	>95	25
5	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	-15°C	CH_2Cl_2	>95	40
6	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	-15°C	CH_2Cl_2	75	45 ^a

Réactions effectuées avec 0.5 mmol de **2**, 0.6 mmol d'aldéhyde, 5% molaire d'acide de Lewis, 5% molaire de **1**, 30 mmol de Na_2SO_4 (150 mg). Temps de réaction : 40 h. ^a Charge du catalyseur : 2% molaire.

Tableau 1. Synthèse énantiosélective de la 1,4-DHP **27**.

Les condensations ont été réalisées à 0 °C puis à -15 °C. Après 40 h d'agitation, on note des taux de conversion supérieurs à 95%. Nous remarquons tout d'abord un effet important de la nature du solvant. En effet, l'utilisation du THF conduit à l'obtention d'un mélange

racémique, contrairement au dichlorométhane qui fournit des excès énantiomériques compris entre 25% et 45%. Quant à la nature du métal, nous voyons qu'elle influe assez peu sur l'énantiosélectivité. Les meilleurs résultats sont tout de même obtenus par utilisation du triflate de scandium, pour lequel un excès énantiomérique de 30% est mesuré (entrée 1, tableau 1). Une diminution de la température à -15°C associée à une charge catalytique de 2% molaire permet d'atteindre des excès énantiomériques de 45%. En revanche, on remarque dans ce cas un taux de conversion plus faible (75%, entrée 6, tableau 1).

L'utilisation de ligands pybox plus encombrés (Schéma 2) n'a pas permis d'améliorer la stéréosélectivité de la réaction.

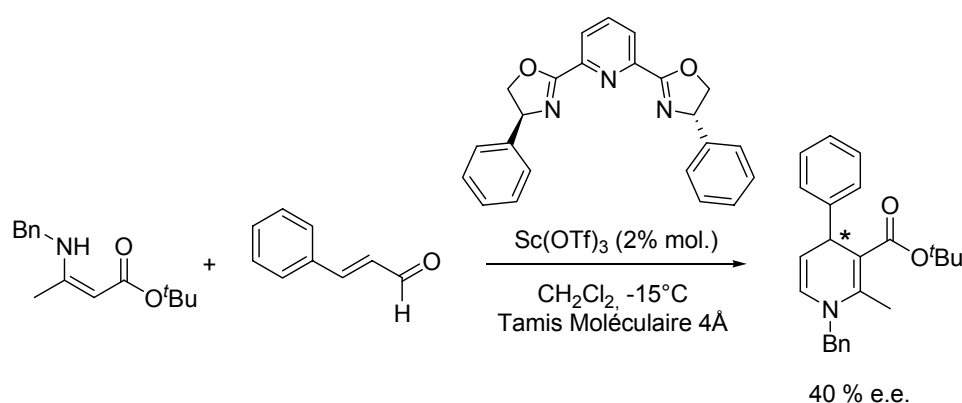


Schéma 1. Synthèse énantiosélective de 27 en présence de ligand plus encombré.

Bien que ces résultats soient prometteurs, cette étude n'a pour le moment pas été poursuivie, au profit du développement d'une approche par organocatalyse.

II. Synthèse de 1,4-dihydropyridines optiquement enrichies par catalyse acide de Brønsted : utilisation d'acides phosphoriques chiraux.

1. Les acides phosphoriques chiraux en catalyse : rappels bibliographiques

▪ 1.1. *L'organocatalyse asymétrique*

Comme l'a récemment expliqué Masahiro Terada, l'utilisation d'acides de Brønsted pour l'activation électrophile de substrats organiques est considérée comme une approche catalytique simple et peu onéreuse. Durant plusieurs années, la recherche s'est orientée vers le développement d'acides de Brønsted hautement actifs, appelés "superacides", destinés à générer des espèces cationiques (Sub-H^+) (Figure 2) à partir de substrats peu ionisables comme des hydrocarbures.¹⁴ On considèrerait ainsi que les acides de Brønsted HA devaient essentiellement posséder un caractère acide sans que la base conjuguée A^- n'intervienne dans un processus chimique ultérieur.

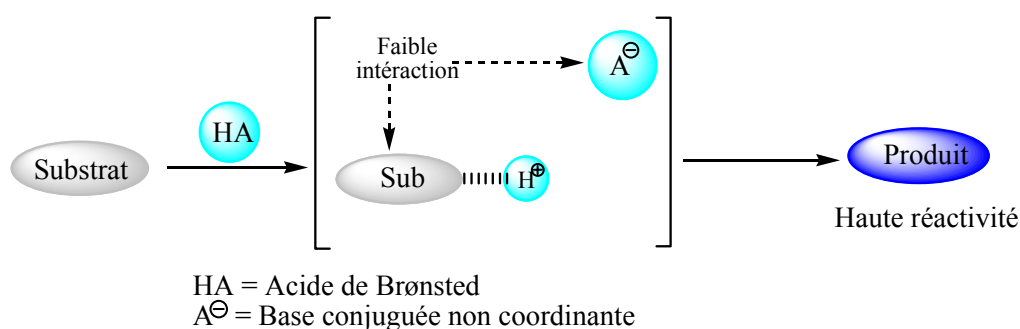


Figure 2. *Approche conventionnelle, catalyse par des superacides.*

Par la suite, l'utilisation des acides de Brønsted en catalyse asymétrique a stimulé le développement de modèles plus sophistiqués. L'objectif était non seulement d'activer la réaction par un processus électrophile mais également de favoriser l'interaction entre le substrat protoné (Sub-H^+) et la base conjuguée chirale A^- pour produire préférentiellement l'un des deux énantiomères (Figure 3).

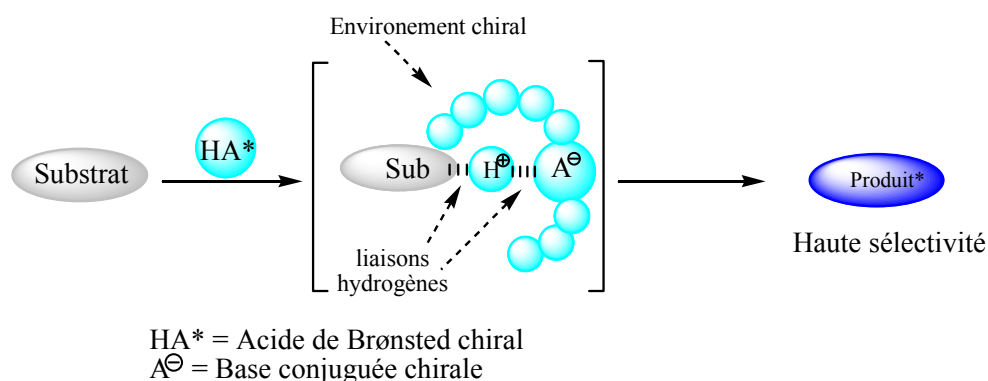


Figure 3. *Approche moderne, catalyse par des acides de Brønsted Chiraux.*

Notons que le premier exemple de catalyse par des acides de Brønsted chiraux a été réalisé par Jacobsen en 1998, pour la synthèse énantiosélective de Strecker, catalysée par des dérivés peptidiques à base de thiourée.¹⁵

▪ 1.2. Les acides phosphoriques chiraux

Il existe plusieurs classes d'acides de Brønsted –ou donneurs de protons acides– permettant d'effectuer des transformations énantiosélectives. Parmi eux, on peut évoquer les urées et les alcools aliphatiques, qui sont cependant des composés trop peu acides, possédant des valeurs de pK_a comprises entre 16 et 20.¹⁶ En revanche, quatre autres familles possédant de plus fortes acidités peuvent être mentionnées, comme les acides sulfoniques, les acides carboxyliques, les acides sulfiniques et les acides phosphoriques.

- Les acides sulfoniques ($pK_a = 0 - 2$) comptent parmi les catalyseurs acides les plus courants et les plus réactifs. Cependant, leur forte acidité ne permet pas d'établir de liaisons hydrogène entre le substrat protoné (Sub-H⁺) et la base conjuguée (A[⊖]).

- Les acides carboxyliques ($pK_a = 4 - 5$) et sulfiniques ($pK_a = 3 - 4$) peuvent quant à eux constituer de meilleurs candidats compte tenu de leur acidité plus modérée. Cependant, l'unité chirale ne peut dans ce cas être rattachée à la fonctionnalité acide que par une simple liaison pouvant subir une libre rotation autour d'elle-même (Figure 4). De plus, l'introduction de substituants chiraux est restreinte à la position α , située à une distance de quatre atomes du site d'activation acide.

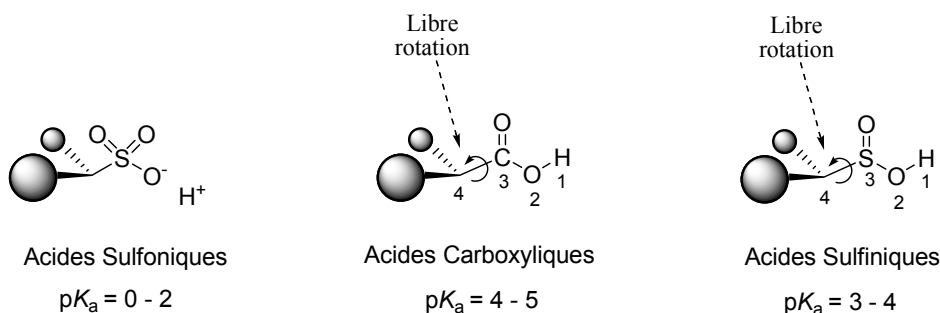


Figure 4. *Acides de Bronsted potentiels en catalyse asymétrique.*

Dans le cas des acides phosphoriques ($pK_a = 4 - 5$), il est possible d'insérer deux substituants directement sur l'atome de phosphore, à une distance de trois atomes du site d'activation, créant ainsi un environnement chiral plus favorable. Par utilisation de systèmes cycliques (Figure 5), toutes les rotations en position α de l'atome d'azote peuvent également être évitées.

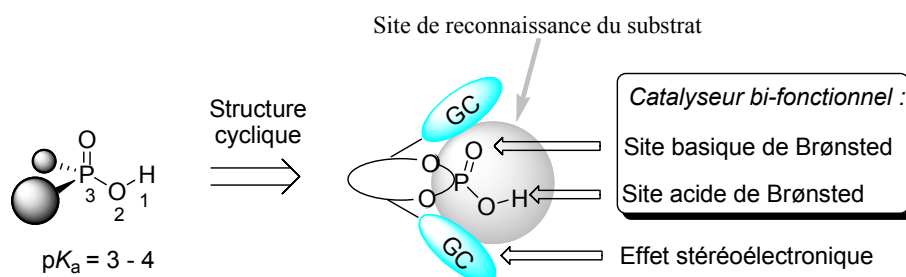


Figure 5. *Propriétés des acides phosphoriques en catalyse asymétrique.*

Outre les caractéristiques particulières des acides phosphoriques déjà citées dans ce manuscrit (caractère bi-fonctionnel, acidité appropriée à la formation de paires d'ions stables...), on peut donc ajouter la possibilité de former des structures cycliques stabilisantes, pouvant être substituées par des groupements convenablement choisis. Ces derniers peuvent alors engendrer un environnement chiral propice à une induction stéréochimique lors de l'attaque du substrat (Figure 5).

Les acides phosphoriques chiraux les plus utilisés en catalyse énantiosélective sont les dérivés du BINOL (1,1'-bi-2-naphthol) et du TADDOL¹⁷ (2,2-Diméthyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraphényldioxolane-4,5-diméthanol) (Figure 6).

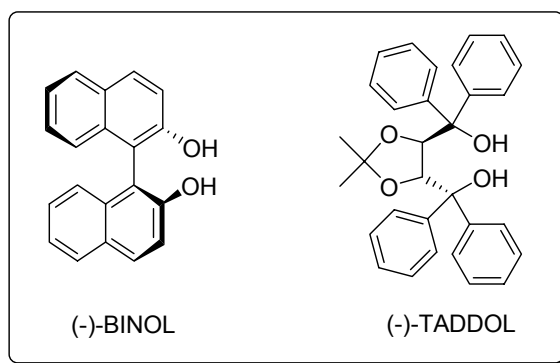


Figure 6. Structures du (-)-BINOL et du (-)-TADDOL.

Par rapport au TADDOL, le BINOL présente divers avantages :

Il possède tout d'abord une chiralité axiale particulière de symétrie C_2 , qui a souvent conduit à son utilisation en catalyse par les métaux.¹⁸ Le BINOL existe en effet sous la forme de deux atropoisomères (énantiomères selon une chiralité axiale) en raison d'une rotation restreinte autour de la simple liaison aryle-aryle. Cette barrière d'interconversion est telle (de 16 à 20 kcal.mol⁻¹) que les deux stéréoisomères existent à température ambiante et peuvent être séparés (Figure 7).

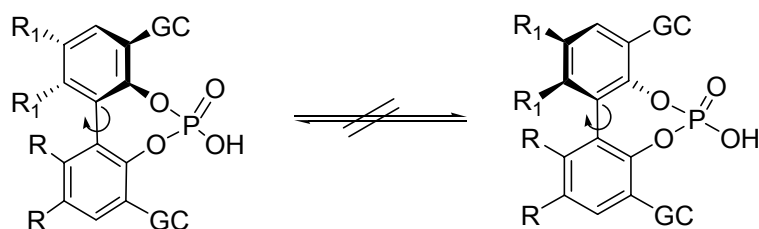


Figure 7. Acides phosphoriques énantiomères par atropoisomérisation.

Par conséquent, le BINOL est facilement disponible sous ses deux formes énantiomères et reste moins onéreux que le TADDOL. De nombreux protocoles permettant l'introduction de divers substituants en position 3,3'- du BINOL (GC sur la figure) ont été décrits dans la littérature.

▪ 1.3. *Activation de fonctions imines*

La première synthèse énantiosélective utilisant des acides phosphoriques dérivés du BINOL en tant qu'acides de Brønsted, fut la réaction de Mannich. Elle a été réalisée en 2004 par Terada et Uraguchi¹⁹ par addition d'un motif acac (acétylacétonate) sur une imine aromatique. L'amine attendue est obtenue de manière quantitative avec des excès énantiomériques de 95% dans le cas du catalyseur **IV** ($R^1 = \beta$ -naphtyl) (Schéma 2). On notera également que l'excès énantiomérique augmente avec la nature des substituants en position 3 et 3' (R^1) du catalyseur (catalyseurs **I-IV**). Sans substituant, aucun excès énantiomérique n'est obtenu.

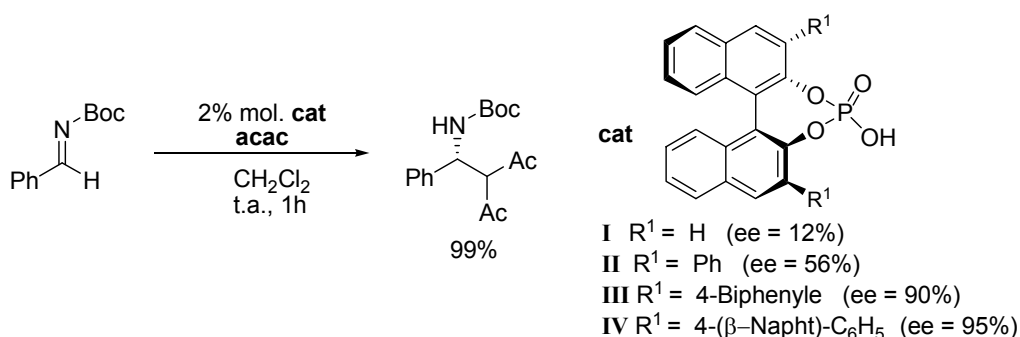


Schéma 2. Réaction de Mannich par Terada.

Simultanément, Akiyama a développé une réaction de Mannich modifiée, permettant la formation de β -énaminoesters chiraux à partir d'aldimines et d'éthers d'énol silylés, avec des excès énantiomériques compris entre 0% et 87% (Schéma 3).²⁰ On remarque toutefois que l'utilisation de l'acide phosphorique **I** ($R^1 = H$) conduit à un mélange racémique.

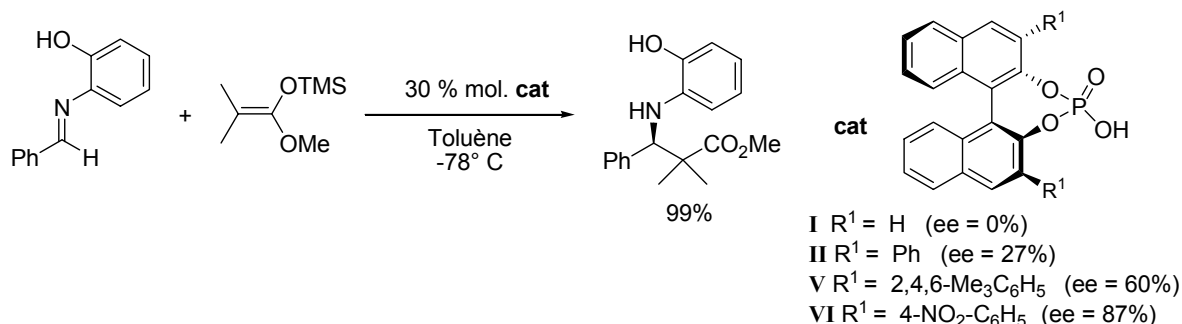


Schéma 3. Réaction de Mannich par Akiyama.

Récemment, une nouvelle approche de la réaction de Mannich à trois composants a été réalisée par Gong. La réaction est effectuée dans le toluène à 0 °C et utilise la cyclohexanone, le benzaldéhyde et la *p*-anisidine comme substrats, pour conduire à l'adduit correspondant avec un excès énantiomérique de 92% et un rendement de 90%.

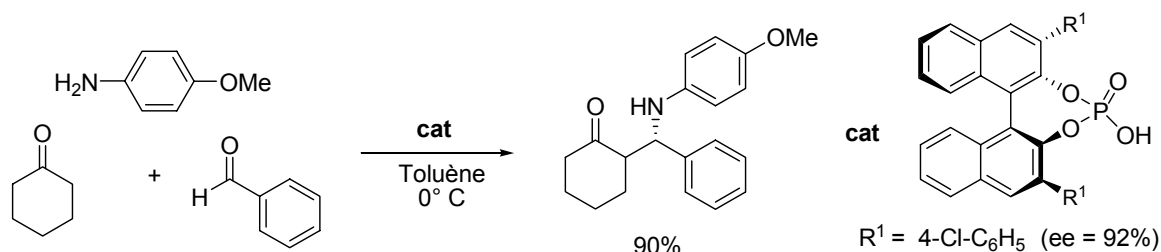


Schéma 4. Réaction de Mannich à 3 composants par Gong.

Des réactions de type [4+2] catalysées par des acides phosphoriques chiraux ont également été décrites.²¹ Nous pouvons citer la réaction d'Akiyama qui consiste à condenser un alcène riche en électrons avec une aldimine pour conduire à une tétrahydroquinoléine disubstituée en position 2 et 4 avec des excès énantiomériques de 96% (Schéma 5).²²

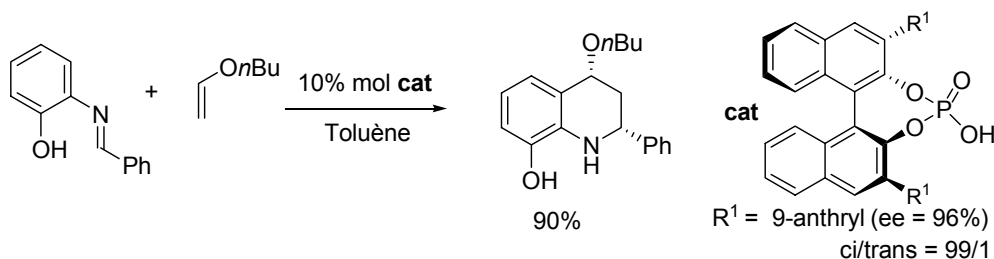


Schéma 5. Addition [4+2] par Akiyama.

Enfin, l'utilisation de dérivés hydrogénés du BINOL (également appelés H8-BINOL) a été rapportée pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines optiquement actives par le groupe de Gong (Schéma 6).²³ Notons que dans ce cas, le substituant R² est essentiellement de nature aromatique.

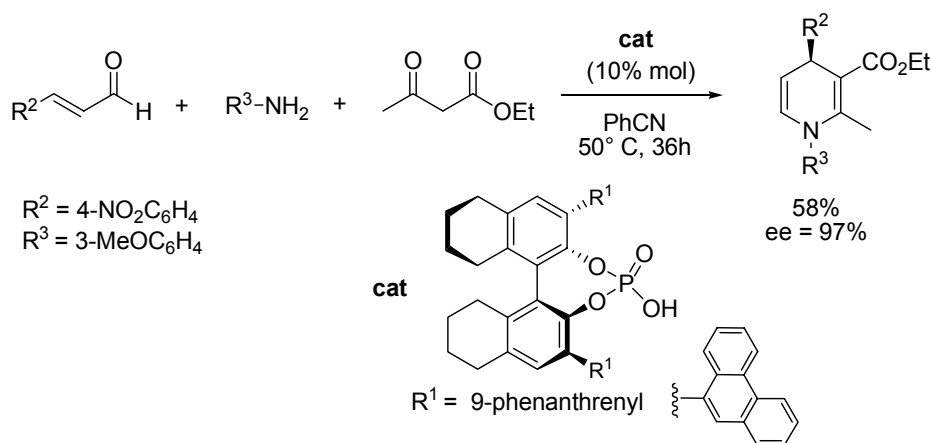


Schéma 6. Synthèse de 1,4-dihydropyridines par Gong.

Cette réaction met en jeu un aldéhyde α,β -insaturé, une amine primaire et de l'acétoacétate d'éthyle. La condensation est effectuée à 50 °C dans le benzonitrile en présence de 10% molaire du catalyseur H8-BINOL, substitué par deux groupements phénanthrényles. Pour expliquer la stéréosélectivité de la réaction, les auteurs proposent la formation d'un sel entre l'acide de Brønsted chiral et l'imine conjuguée qui est formée par condensation de l'amine avec l'aldéhyde. Ce sel se condense de manière diastéréosélective avec l'acétoacétate d'éthyle pour conduire à la 1,4-dihydropyridine avec des excès énantiomériques de 97% et un rendement de 57% (Schéma 7).

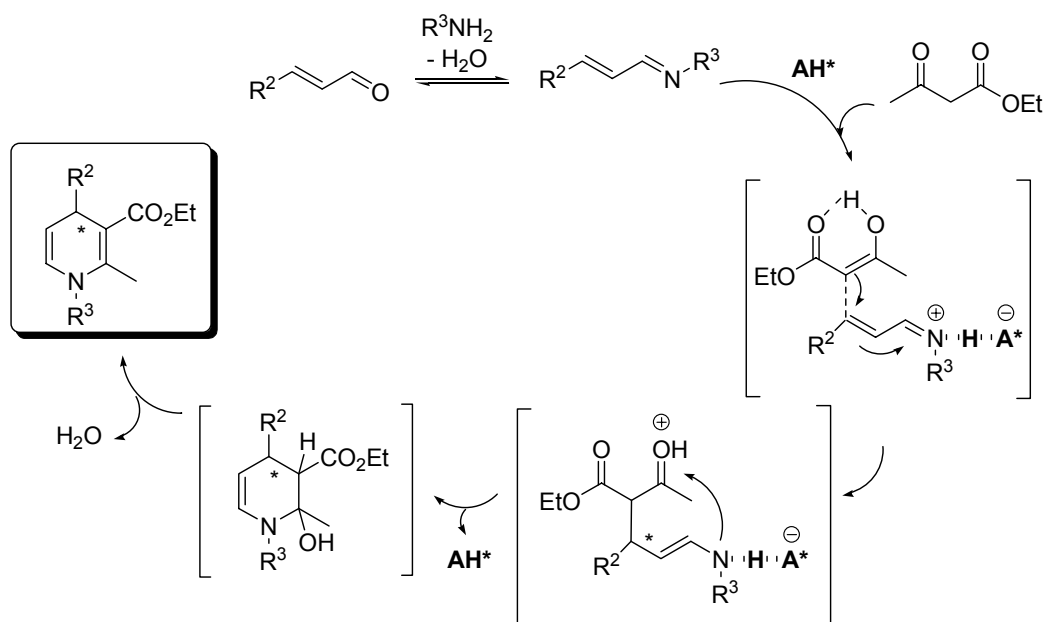


Schéma 7. Mécanisme de formation des 1,4-dihydropyridines par Gong.

■ 1.4. *Activation de fonctions carbonyles*

Si les acides phosphoriques dérivés du BINOL se sont montrés efficaces pour des transformations énantiosélectives variées, dans la majorité des cas, le composé électrophile activé est une imine. En effet, l'activation de dérivés carbonylés par de tels catalyseurs est réputée difficile et est encore peu décrite dans la littérature.

Le premier à avoir reporté l'utilisation de ces catalyseurs pour l'activation de carbonyles est Yamamoto en 2006, pour la synthèse d'adduits de Diels-Alder mettant en jeu des cétones α,β -insaturées avec le cyclopentadiène **A** ou des silyloxydiènes **B** (Schéma 8).²⁴ Dans ce cas, l'utilisation d'un acide phosphorique comme catalyseur (composé **II**) ne conduit pas aux produits attendus. En revanche, l'utilisation de dérivés du BINOL possédant une fonction phosphoramide plus acide (composés **VII** et **VIII**) permet de réaliser les condensations avec des rendements atteignant 95% et avec de très bonnes stéréosélectivités. On notera l'influence de la nature de la substitution en position 3 et 3' du BINOL tant sur la stéréosélectivité que sur le rendement de la réaction.

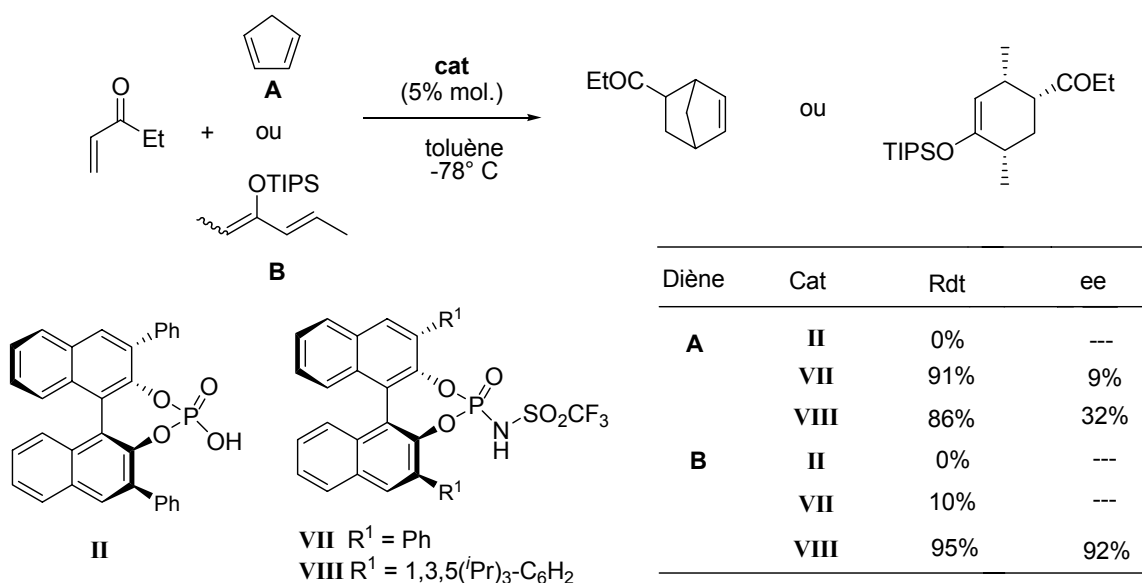


Schéma 8. *Activation de diénophiles par des phosphoramides.*

En 2007, l'équipe de Rueping a également montré que la cyclisation de Nazarov réalisée sur des divinylcétones était catalysée plus efficacement par des phosphoramides chiraux (catalyseur **X**) que par des acides phosphoriques (catalyseur **IX**) (Schéma 9).²⁵ Cette réaction constitue par ailleurs la première réaction électrocyclique réalisée par organocatalyse.

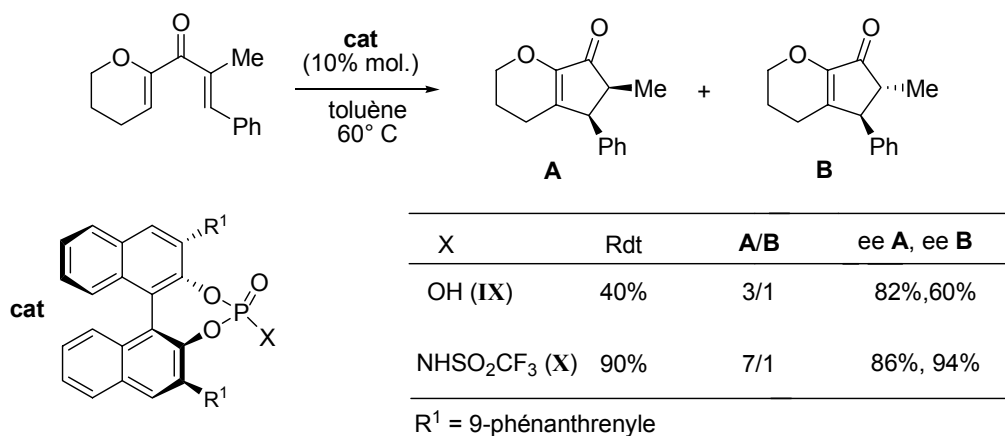


Schéma 9. Cyclisation de Nazarov catalysée par des phosphoramides.

Ce catalyseur (X) a également permis l'alkylation 1,4- d'indoles sur des cétoesters réalisée par le même groupe.²⁶

En 2008, Terada rapporte la condensation d'un éne-carbamate avec le glyoxylate d'éthyle A. La réaction est catalysée par divers acides phosphoriques dérivés du BINOL pour conduire aux β-hydroxycétone après hydrolyse acide (Schéma 10).²⁷

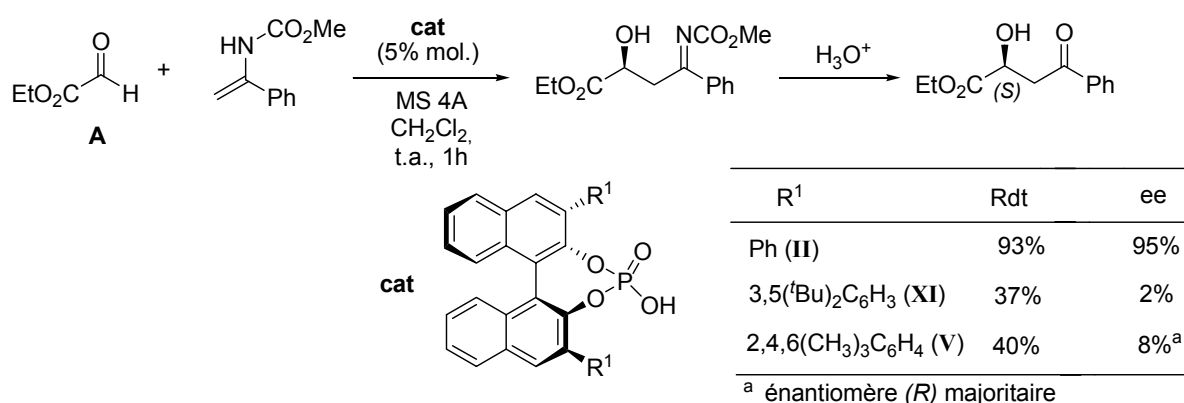


Schéma 10. Activation d'aldéhydes activés par des acides phosphoriques.

Contrairement aux exemples précédents, les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus en présence des catalyseurs les moins encombrés. En effet, lorsque R¹ = Ph (catalyseur II), la β-hydroxycétone est obtenue avec un rendement de 93% et un excès énantiomérique de 95%. En revanche, lorsque que deux groupements tertibutyles sont introduits sur le cycle benzénique (catalyseur XI) le rendement chute à 37% et les β-hydroxycétone sont obtenues sous la forme d'un mélange quasi racémique (ee = 2%) après hydrolyse acide. De plus, il faut

remarquer que l'utilisation du catalyseur **V** permet d'obtenir majoritairement l'énantiomère *R* mais avec un excès énantiomérique de seulement 8%.

Afin de comprendre cette réactivité particulière, des calculs théoriques (DFT) ont permis de visualiser les interactions au sein de la paire d'ions formée par l'acide phosphorique et le glyoxylate. Comme l'illustre la figure 7, ces études ont révélé la présence de deux liaisons hydrogènes conduisant à une orientation coplanaire du catalyseur et du substrat.

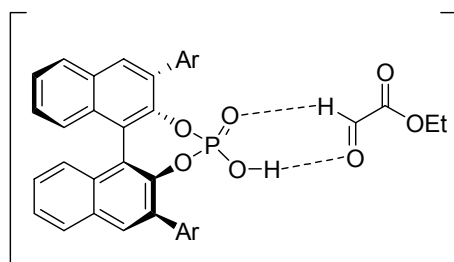
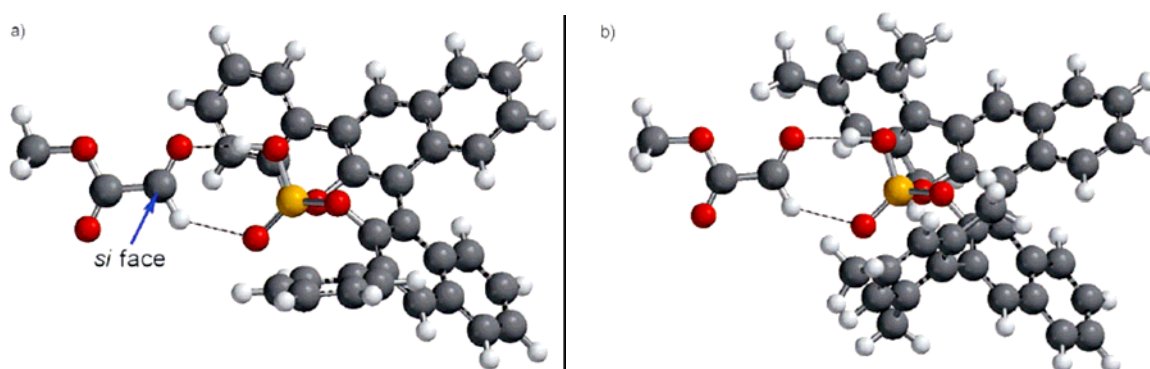


Figure 7. Interactions entre l'aldéhyde et l'acide phosphorique.

Après optimisation des structures (*R*)-**A/II** et (*R*)-**A/V**, nous pouvons clairement voir que dans le cas de l'interaction de **A** avec le catalyseur **II** (Figure 8, a) la face *Ré* est beaucoup plus encombrée par le groupement phényle que la face *Si*, pour laquelle l'attaque du carbamate semble plus aisée. Avec le catalyseur **V** (Figure 8, b), on observe en revanche que les groupements mésityles s'orientent perpendiculairement aux groupements naphtyles, conduisant à encombrer de façon égale les faces *Ré* et *Si* de la fonction aldéhyde. Ceci a donc pour effet de diminuer non seulement l'activité catalytique mais aussi la stéréosélectivité de la réaction.



a) Structure tridimensionnelle de (*R*)-**A/II**

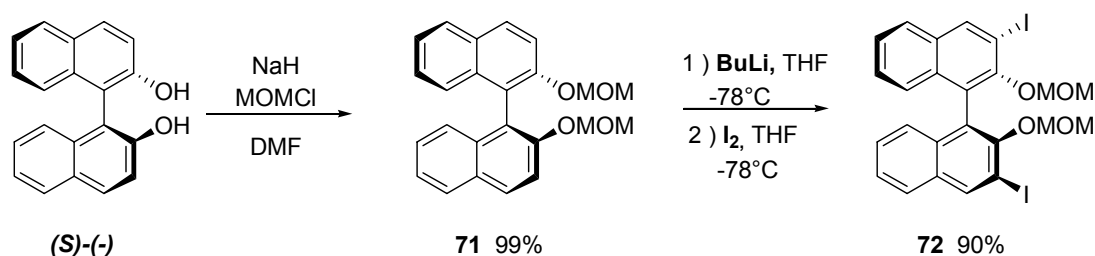
b) Structure tridimensionnelle de (*R*)-**A/V**

Figure 8. Structure tridimensionnelle de (*R*)-**A/II** et (*R*)-**A/V**, par calculs DFT.³⁰

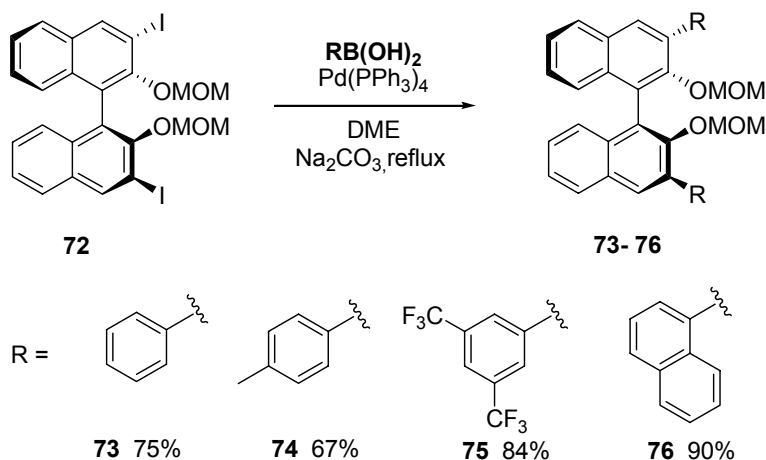
2. Synthèse d'acides phosphoriques dérivés du BINOL optiquement actif

Au laboratoire, nous avons réalisé la synthèse de divers acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL selon un protocole décrit par Chong.²⁸

Après formation de phénates par action d'hydruure de sodium dans le DMF, le (*S*)-(-)-binaphtol est protégé sous la forme d'un groupement méthoxyméthyle MOM pour conduire au composé **71** avec un rendement quantitatif. L'éther ainsi formé permet la formation et la stabilisation du dérivé lithié intermédiaire qui est obtenu par ajout de 2 équivalents de *n*BuLi dans le THF à -78 °C. L'introduction d'iode à cette température conduit au dérivé halogéné **72** avec un rendement de 90% (Schéma 10).

Schéma 10. Synthèse du composé **72**.

L'arylation des positions 3 et 3' est effectuée par un couplage de Suzuki en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et d'un acide boronique arylé. Après 15 heures au reflux dans le DME, les composés **73-76** sont obtenus avec des rendements compris entre 67% et 90% (Schéma 11).

Schéma 11. Synthèse des composés **73-76**.

Cependant, ce protocole ne permet pas l'introduction de groupements aryles substitués en positions *ortho et ortho'*. Après de nombreuses tentatives, nous avons opté pour une réaction de couplage au nickel de type Kumada-Corriu. Les bromures d'aryl-magnésium correspondants ont été synthétisés et ajoutés à l'halogénure d'aryle **72** en présence d'un complexe de nickel (II). Ce type couplage entre les réactifs de Grignard et le dérivé halogéné se montre ici beaucoup plus efficace que celui au palladium (0) puisqu'il permet d'obtenir les composés **77** et **78** avec des rendements de 80% et 69% (Schéma 12).

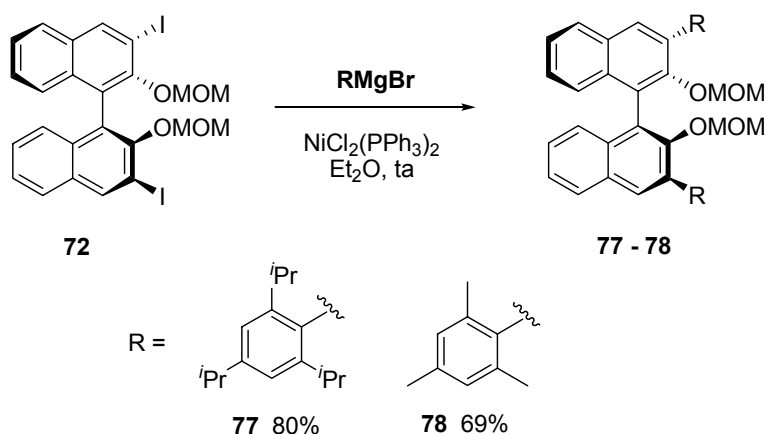
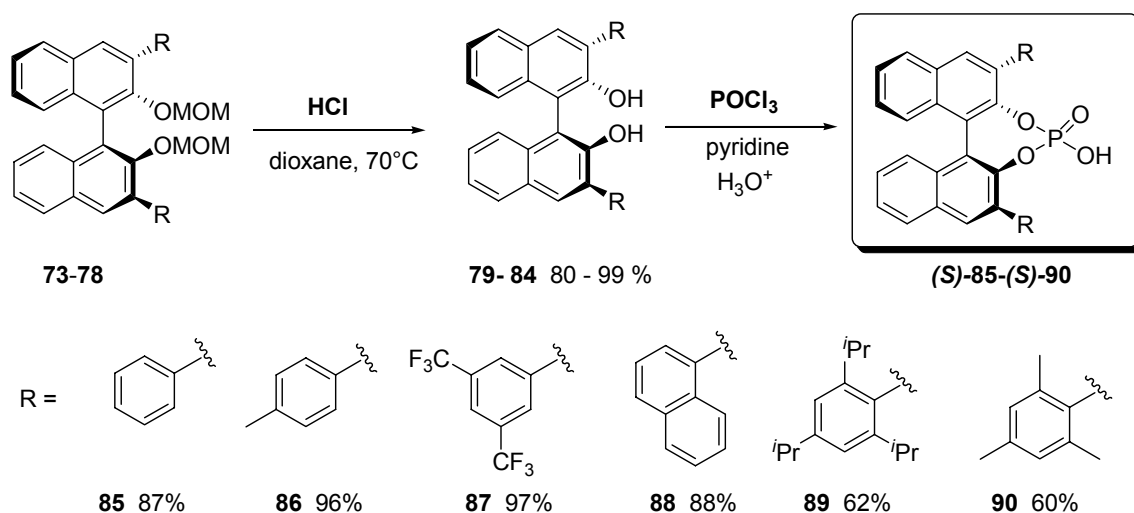


Schéma 12. Synthèse des composés encombrés **77** et **78**.

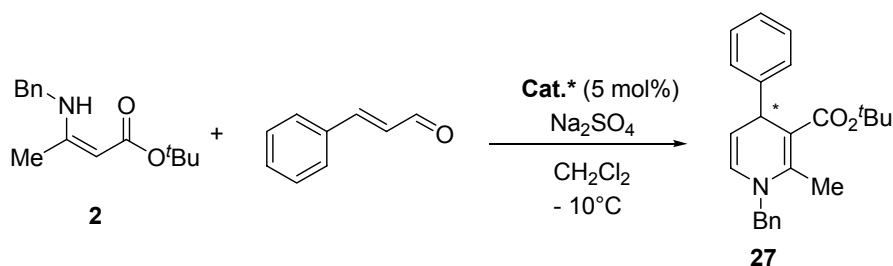
La déprotection des fonctions phénol s'effectue par chauffage à 70 °C dans le dioxane en présence d'acide chlorhydrique 12 N pendant 15 h. Les composés **79** à **84** sont obtenus avec des rendements compris entre 80% et 99%. La réaction de phosphorylation s'effectue enfin par ajout de six équivalents de POCl₃ dans la pyridine. Après hydrolyse acide (HCl 6N), les acides phosphorique **85** à **90** sont obtenus avec des rendements variant entre 60% et 97% (Schéma 13). Il faut noter que cette étape de phosphorylation s'effectue avec des rendements plus faibles dans le cas des catalyseurs **89** et **90**, probablement en raison de l'encombrement stérique important des positions 3 et 3' du BINOL.

Schéma 13. Synthèse des acides phosphoriques **85 – 90**.

3. Synthèse énantiosélective de 1,4-dihydropyridines – Résultats

▪ 3.1. Synthèse de 1,4-dihydropyridines C-4 aromatiques

Les premières catalyses mettant en jeu l'énaminoester **2** et le cinnamaldéhyde ont été réalisées à -10°C , dans le dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité en présence de 5% molaire de catalyseur jusqu'à conversion complète de l'énaminoester en 1,4-dihydropyridine. Les excès énantiomériques sont mesurés par HPLC chirale après purification du mélange réactionnel sur colonne de silice. Le tableau 2 regroupe les premiers résultats. En présence du catalyseur **88** ($\text{R} = \text{naphtyl}$), la 1,4-dihydropyridine **27** est obtenue avec un excès énantiomérique de 50% et un rendement de 75% (Schéma 13 et entrée 4, Tableau 2). En présence des autres catalyseurs, la réactivité est bonne (de 60% à 85%), mais la stéréosélectivité est plus faible, et chute progressivement avec l'encombrement des positions 3 et 3' du catalyseur (catalyseurs **89** et **90**). De plus, on remarque que l'énantiomère majoritaire obtenu en présence des catalyseurs **85** et **88**, correspond au stéréoisomère minoritaire lorsque la réaction est effectuée en présence des catalyseurs **86**, **87**, **89** et **90**. Il est donc possible d'enrichir le mélange racémique en l'un ou l'autre de ses énantiomères, par simple variation structurale du catalyseur.³⁰

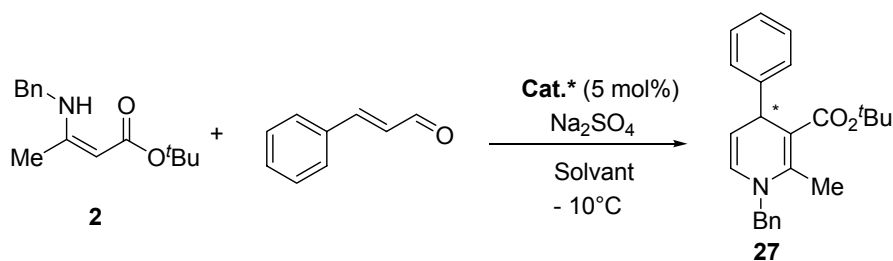


Entrée	Catalyseur	Rendement (%)	ee (%)
1	85	85	38 ^a
2	86	80	42
3	87	70	35
4	88	75	50^a
5	89	60	20
7	90	60	25

Réactions effectuées avec 0,5 mmol de **2**, 0,7 mmol de cinnamaldéhyde, 0,025 mmol de **cat.***, Na₂SO₄ (150 mg), et 3 mL de solvant, à -10°C. ^a Autre énantiomère majoritaire. Temps de réaction : \approx 20 heures.

Tableau 2. Influence des catalyseurs **85** – **90** pour la synthèse de **27**.

Différents solvants ont ensuite été testés en présence du catalyseur **88**, à -10°C . Ainsi, dans le THF, nous avons pu obtenir des excès énantiomériques de 65% (entrée 2, Tableau 3). Dans le toluène, les résultats sont comparables à ceux obtenus dans le dichlorométhane (e.e. = 55%). En revanche, l'utilisation de chloroforme décroît fortement la réactivité du système ainsi que la stéréosélectivité de la réaction (entrée 4). On remarque également qu'à température ambiante, les excès énantiomériques dans le dichlorométhane ne dépassent pas 20% (entrée 5, Tableau 3).



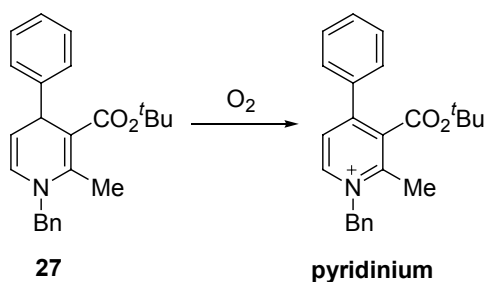
Entrée	Catalyseur	Solvant	Rendement (%)	ee (%)
1	88	CH ₂ Cl ₂	75	50
2	88	THF	75	65
3	88	Toluène	75	55
4	88	CHCl ₃	10	10
5	88	CH ₂ Cl ₂	80	20 ^a

Réactions effectuées avec 0,5 mmol de **2**, 0,7 mmol de cinnamaldéhyde, 0,025 mmol de **87**, Na₂SO₄ (150 mg), et 3 mL de solvant, à -10°C . ^a Réaction effectuée à température ambiante.

Tableau 3. Influence du solvant pour la synthèse de **27**.

3.2. Etude électrochimique

Au cours de cette étude, nous avons cependant pu remarquer une instabilité non négligeable de la 1,4-dihydropyridine **27**. En effet, après quelques heures d'exposition à l'air, nous observons une coloration brune du produit purifié sur gel de silice, qui était initialement jaune. Des analyses par RMN ¹H et par chromatographie sur couche mince ont montré la présence de sels de pyridinium ainsi que de produits non identifiés dans le mélange. Compte-tenu de la présence de ces sels de pyridinium, il est probable que le noyau 1,4-dihydropyridine soit oxydé par l'oxygène moléculaire de l'air ambiant (Schéma 14). Indépendamment, il faut aussi garder en mémoire que ces structures peuvent être sensibles à des phénomènes de prototropies irréversibles, conduisant à des mélanges de nombreux produits secondaires.

Schéma 14. Oxydation probable de la dihydropyridine **27** en pyridinium par l'oxygène moléculaire.

Suite à ces problèmes de stabilité, nous avons souhaité comparer par voltammétrie cyclique, les potentiels d'oxydation de certaines pipéridines et de quelques 1,4-dihydropyridines synthétisées au laboratoire (Tableau 4). Cette étude analytique a été réalisée à l'aide d'une électrode stationnaire en carbone vitreux après dissolution des composés dans le méthanol, le tout en présence de perchlorate de lithium (15 g/l) choisi comme électrolyte support.

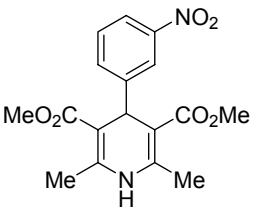
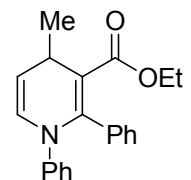
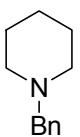
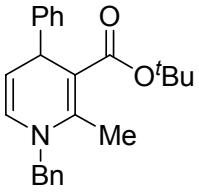
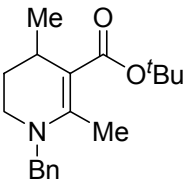
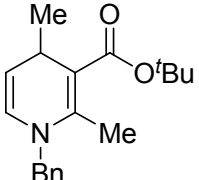
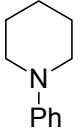
Composé	Ep (V/ECS)	Composé	Ep (V/ECS)
A 	1,33	66 	0,85
B 	1,10	27 	0,75
C 	0,95	30 	0,70
D 	0,80		

Tableau 4. Potentiels d'oxydation de différents hétérocycles azotés.

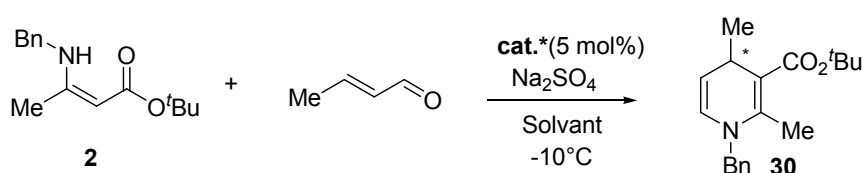
Les 1,4-dihydropyridines **27** et **30** présentent des systèmes bi-électroniques irréversibles enregistrés respectivement à $E_p = +0,75$ V/ECS et à $+0,70$ V/ECS. Il apparaît que toutes les 1,4-dihydropyridines dont la position C-5 n'est pas substituée par un groupement ester (donc possédant une fonction énamine libre) sont plus facilement oxydables que les esters de Hantzsch comme la nitrendipine (composé **A**), pour laquelle on mesure un potentiel d'oxydation de $+1,33$ V/ECS. On peut également remarquer que la nature du substituant en position C-4 (aromatique ou aliphatique) modifie peu le potentiel d'oxydation (composés **27** et **30**). L'introduction d'un noyau phényle à l'azote (composés **66**) conduit à augmenter le potentiel d'oxydation du système qui est enregistré à $0,85$ V/ECS.

De manière générale, on s'aperçoit que l'oxydation des dihydropyridines s'effectue plus facilement que leurs homologues hydrogénés tels que la tétrahydropyridine **C** ou les pipéridines **B** et **D**. La présence d'un seul groupement ester en position 3 n'abaisse pas le potentiel d'oxydation de manière significative.

Le fait que les 1,4-dihydropyridines substituées par une seule fonction ester possèdent un potentiel d'oxydation nettement inférieur à leurs homologues disubstitués ($\Delta E_p = 0,5$ V), permet d'expliquer leur plus forte tendance à l'oxydation par l'oxygène moléculaire. Par ailleurs, bien que les potentiels d'oxydation des 1,4-dihydropyridines **27** et **30** soient proches, nous avons pu noter une plus grande stabilité de cette dernière dans le temps, qui semble peut-être moins sensible à des phénomènes éventuels de prototropie. Pour cette raison, nous avons choisi de compléter notre étude avec la synthèse de la 1,4-dihydropyridine **30**, substituée par un groupement méthyle.

3.3. Synthèse de 1,4-dihydropyridines C-4 aliphatiques

La synthèse de la 1,4-dihydropyridine **30** a été réalisée à -10 °C, en présence des catalyseurs chiraux **85-90** (Tableau 4). Les excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC dans les mêmes conditions que pour le composé **27** (colonne Chiralpack® ODH, mélange hexane/isopropanol (97 : 3), $0,8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$). Les temps de rétention observés sont alors de 12,5 min et 15,5 min.



Entrée	Catalyseur	Solvant	Rendement (%)	ee (%)
1	85	THF	70	10
2	87	THF	70	20 ^a
3	88	THF	65	25
4	88	Toluène	80	25
5	89	THF	50	15 ^a
6	90	THF	60	22 ^a

Réactions effectuées avec 0,5 mmol de **2**, 0,7 mmol de crotonaldéhyde, 0,025 mmol de **cat.***, Na₂SO₄ (150 mg), et 3 mL de solvant, à -10°C . ^a Autre énantiomère majoritaire. Temps de réaction : 24 à 48 heures.

Tableau 5. Influence du solvant et des catalyseurs **85 – 90** pour la synthèse de **30**.

Nous remarquons que dans les conditions optimales (catalyseur **88**), l'utilisation du crotonaldéhyde ne permet de former le produit attendu qu'avec un excès énantiomérique de 25%. De plus, les temps de réaction sont dans ce cas relativement plus long (48 heures) (Tableau 5, entrée 3). Dans le toluène (entrée 4), nous ne notons aucune amélioration de l'énantiosélectivité, mais le brut réactionnel analysé par RMN ^1H montre la présence d'un mélange beaucoup plus propre. Comme pour l'étude précédente, l'utilisation des catalyseurs **87**, **89** et **90** conduit également à inverser la configuration absolue des 1,4-dihydropyridines formées.

4. Synthèse de nouveaux catalyseurs chiraux plus encombrés

▪ 4.1. Synthèse des catalyseurs **91** et **92**

Ces derniers résultats n'étant pas satisfaisants, nous avons entrepris la synthèse de nouveaux catalyseurs plus encombrés afin de tenter d'augmenter la stéréosélectivité. La synthèse des catalyseurs **91** et **92**, possédant respectivement un groupement anthracényle et un groupement triphénylsilyle en positions 3 et 3' a pour cela été entreprise (Figure 9).

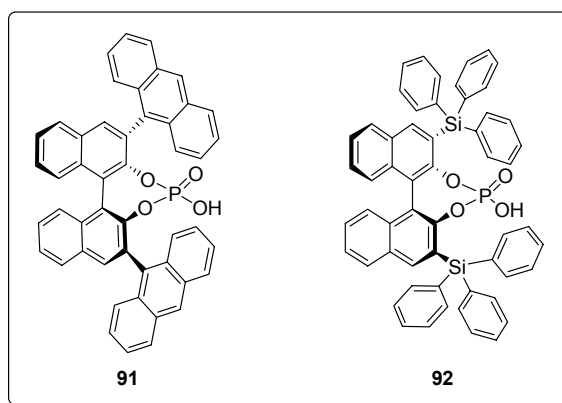


Figure 9. Catalyseurs (*S*)-**91** et (*S*)-**92**.

Le catalyseur (*S*)-**91** a été obtenu selon la procédure décrite précédemment, faisant intervenir une réaction de Suzuki avec l'acide boronique correspondant. Ce dernier a été synthétisé au laboratoire à partir du 9-bromoanthracène,²⁹⁻³⁰ et obtenu après optimisations des conditions opératoires avec un rendement de 55%. Le couplage de Suzuki entre l'acide boronique et le dérivé iodé s'effectue en revanche avec un rendement de 85%, et l'hydrolyse

acide conduit au dérivé attendu avec 90% de rendement (Schéma 15). L'étape de phosphorylation s'effectue toutefois avec un rendement modéré de 25%.

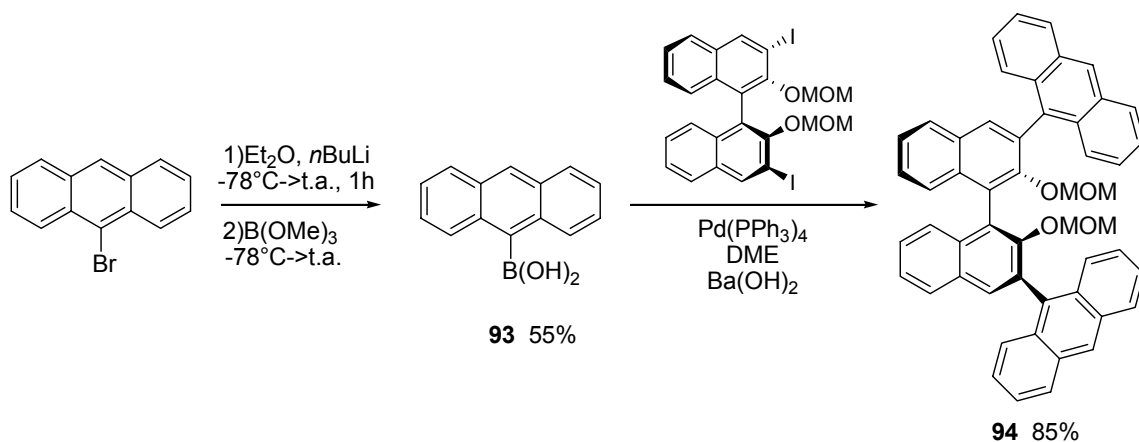


Schéma 15. Synthèse de l'intermédiaire protégé **94**.

Le catalyseur (*S*)-**92** a été obtenu selon une voie de synthèse décrite par Mac Millan *et al.*³¹ Le binol protégé **71** est d'abord agité en présence de butyllithium puis de chlorure de triphénylsilyle pour conduire à **95** avec un rendement de 87 %. La déprotection ainsi que la phosphorylation se déroulent ensuite selon les conditions habituelles (Schéma 16). Nous observons également un rendement de phosphorylation modeste de 40%.

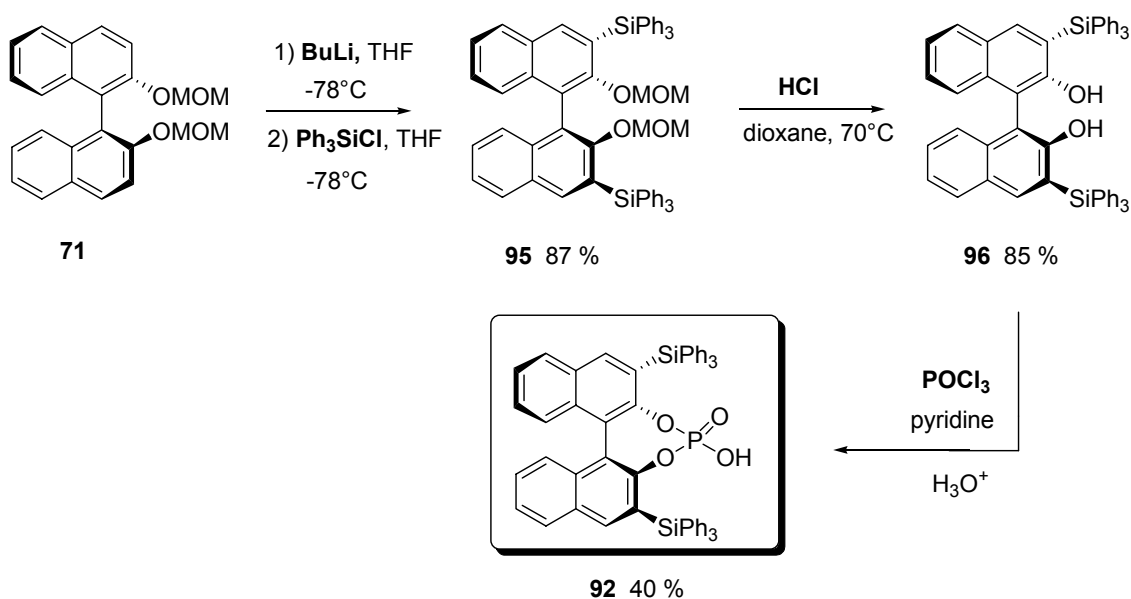


Schéma 16. Synthèse du catalyseur silylé (*S*)-**92**.

▪ 4.2. Synthèse du catalyseur hydrogéné 97

Récemment, des acides phosphoriques dérivés du BINOL partiellement hydrogéné (H8-BINOL) ont été reportés comme étant particulièrement efficaces en catalyse asymétrique.³²⁻³³ Nous avons donc synthétisé le catalyseur **97**, analogue hydrogéné du composé silylé **92** (Figure 6).

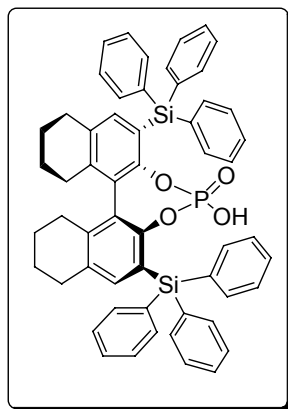


Figure 6. Catalyseur (*S*)-**97**.

L'hydrogénation directe de dérivés du BINOL, déjà substitués par des groupements aromatiques en positions 3 et 3', a été reportée par Börner *et al.*³⁴ Toutefois, ces conditions d'hydrogénation nécessitent une pression d'hydrogène très élevée (60 bars). Nous avons donc préféré reconsidérer cette méthode (Schéma 17).

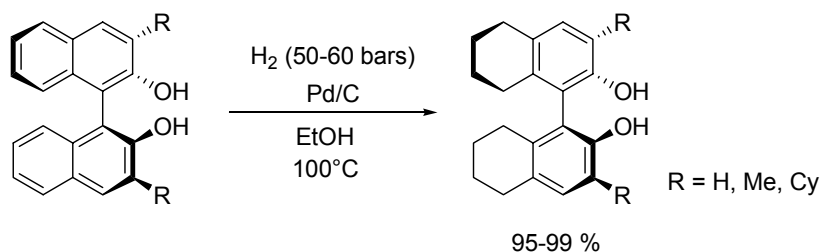
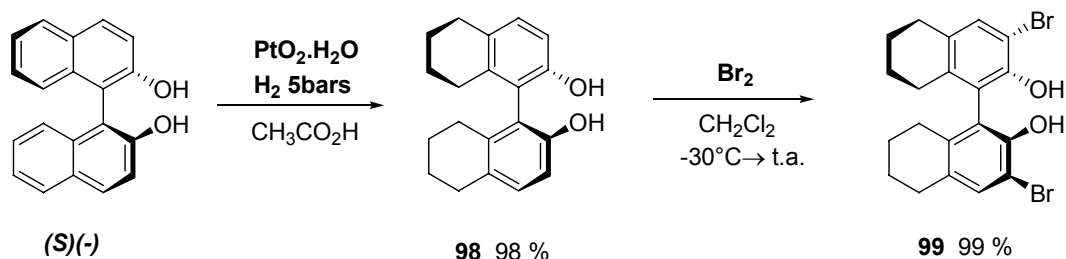
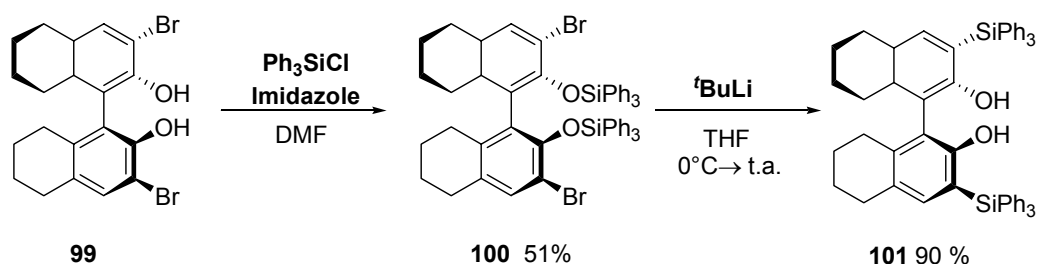


Schéma 17. Synthèse de dérivés H8-Binol selon Börner *et al.*

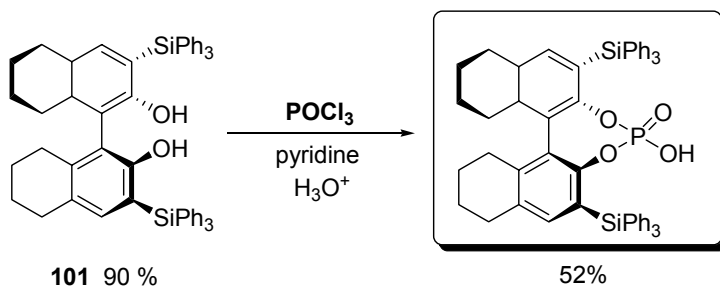
Le (*S*)-binaphtol de départ a donc été hydrogéné en présence d'oxyde de platine (15% molaire) dans l'acide acétique sous une pression d'hydrogène de 5 bars.³⁵ Le diol **98** est ainsi obtenu avec un rendement de 98 %. La bromation en position *ortho* du H8-binaphtol est réalisée par addition de Br₂ dans le dichlorométhane pour conduire au composé **99** de manière quantitative (Schéma 18).³⁶

Schéma 18. Synthèse du dérivé bromé **99**.

Afin d'introduire le substituant triphénylsilyle, nous avons suivi un protocole décrit par Yamamoto.³⁷ Cette voie de synthèse permet de s'affranchir de la protection des fonctions phénol en faisant intervenir un réarrangement-1,3 d'un éther de bis(triphénylsilyle) *ortho*-halogéné (Schéma 19). Après silylation des fonctions phénols du composé **99** par action du chlorure de triphénylsilyle en présence d'imidazole dans le DMF, le composé intermédiaire **100** est agité en présence de *tert*-butyllithium dans le THF, à 0 °C. Après retour à température ambiante, le diol **101** est isolé avec un rendement de 90%.

Schéma 19. Réarrangement 1,3- pour la synthèse de **101**.

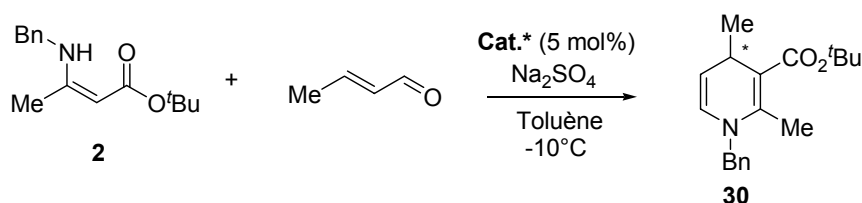
Le catalyseur (*S*)-**97** est ensuite obtenu avec un rendement de 52% par action de POCl₃ selon la procédure précédemment décrite (Schéma 20).

Schéma 20. Obtention de l'acide phosphorique hydrogéné (*S*)-**97**.

5. Utilisation des catalyseurs **(S)**-**91**, **(S)**-**92** et **(S)**-**97** pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines

5.1. Synthèse de la dihydropyridine **30**

Lors de l'utilisation des catalyseurs **91** et **92**, la 1,4-dihydropyridine **30** a été obtenue avec des excès énantiomériques respectifs de 40% et 45% (entrées 1 et 2, tableau 6). On notera que l'énantiomère majoritaire obtenu avec le dérivé **91** correspond au stéréoisomère minoritaire obtenu avec le catalyseur **92**. En ce qui concerne le catalyseur hydrogéné **97** les résultats sont très décevants, puisqu'il conduit à un excès énantiomérique de seulement 10% (entrée 4, Tableau 6).



Entrée	Catalyseur	ee (%)
1	91	40
2	92	45 ^a
3	92	25 ^{a,b}
4	97	10 ^a

Réactions effectuées avec 0,5 mmol de **2**, 0,7 mmol d'aldéhyde, 0,025 mmol de **cat.***, Na₂SO₄ (150 mg), et 3 mL de solvant, à -10 °C. ^a Autre énantiomère majoritaire. ^b Réaction réalisée à température ambiante. Temps de réaction : 24 à 48 heures.

Tableau 6. Influence des catalyseurs **90**, **91** et **94** pour la synthèse de **30**.

5.2. Application à la synthèse de diverses 1,4-dihydropyridines

Le catalyseur **92** a ensuite été utilisé pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines substituées en position C-4 par diverses chaînes alkyles. En présence de l'énaminoester benzylique **2**, le meilleur résultat a été obtenu pour la structure **33**, substituée par un groupement isopropyle (e.e. = 70%, Figure 7). On remarque également que l'incorporation de chaînes moins encombrées (R = Me, Et, C₅H₁₁) conduit à une diminution des excès énantiomériques. Il faut aussi noter que pour ces dérivés, les temps de réaction peuvent atteindre 72 heures pour atteindre une conversion complète.

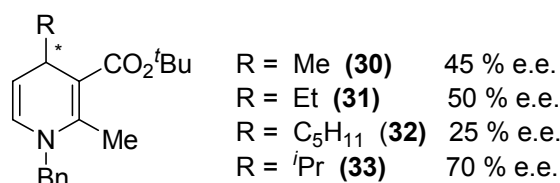


Figure 7. Synthèse des 1,4-DHPs **30**, **31**, **32** et **33** optiquement enrichies.

De manière surprenante, les composés **45** à **50** possédant un substituant phényle en position α de l'atome d'azote (Figure 8) sont obtenus avec les plus faibles énantiosélectivités. Mis à part le cas du dérivé **44** (substitué par un isopropyle en position C-4) pour lequel un excès énantiomérique de 45% est mesuré, on observe des valeurs comprises entre 10% et 25%. De plus, à cette température, la réactivité est nettement diminuée, conduisant à des taux de conversion plus faibles (<50% après 72 heures de réaction).

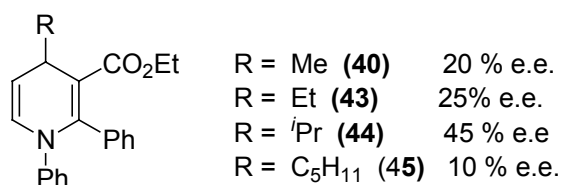


Figure 8. Synthèse des 1,4-DHPs **40**, **43**, **44** et **45** optiquement enrichies.

L'introduction d'un groupement isopropyle à l'azote abaisse considérablement la réactivité du système. Ce phénomène provient vraisemblablement d'une modification de l'environnement stérique de l'énaminoester conduisant à un allongement important de la durée de la réaction effectuée à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. En effet, après 7 jours d'agitation à cette température, nous constatons soit une absence de conversion (composés **64** et **65**) soit une conversion de seulement 50% lors de l'utilisation du crotonaldéhyde (composé **62**) et du penténal (composé **63**). Au cours de ces deux dernières expériences, les excès énantiomériques sont respectivement de 40% et de 45% (Figure 9).

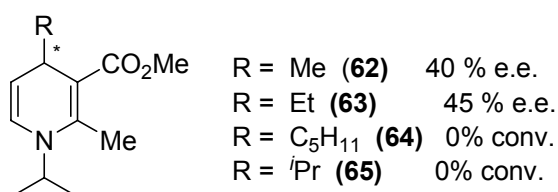


Figure 9. Synthèse des 1,4-DHPs **62** et **63** optiquement enrichies.

Enfin, parmi les substrats possédant un groupement phényle à l'azote, seuls les produits obtenus à température ambiante en série racémique ont été testés en catalyse énantiosélective. Ainsi, lors de la synthèse des composés **66** et **67** nous avons relevé des excès énantiomériques respectifs de 30% et 35%. Lorsque la réaction est effectuée à température ambiante, nous constatons un taux de conversion de 60% mais l'excès énantiomérique n'est que de 15% (composé **67**, Figure 10).

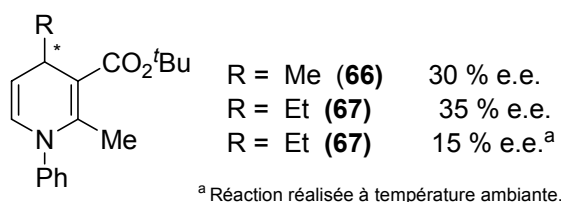


Figure 10. Synthèse des 1,4-DHPs **66** et **67** optiquement enrichies.

Conclusion et perspectives

Au cours de ce chapitre, nous avons montré qu'il était possible de préparer des mélanges optiquement enrichis de 1,4-dihydropyridines à partir d'aldéhydes α,β -insaturés et de β -énaminoesters, par catalyse asymétrique. Nous avons pour cela utilisé soit des catalyseurs de type acide de Lewis comme des Pybox chirales liées à des métaux de transitions, soit des catalyseurs de type acide de Brønsted, dérivés du Binol et porteurs de fonctions acide phosphorique. Ces derniers ont montré leur efficacité puisqu'une 1,4-dihydropyridine portant un groupement benzyle à l'azote et un groupement isopropyle en position C-4 a pu être synthétisée avec un excès énantiomérique de 70%. Il faut noter que cette approche est rarement employée pour l'activation de fonctions carbonyles par des acides phosphoriques.

Il a par ailleurs été démontré qu'un choix judicieux de la triade catalyseur-aldéhyde- β -énaminoester était indispensable pour satisfaire les critères de rendement et d'énantiosélectivité. Par exemple, l'introduction d'un groupement isopropyle à l'azote conduit à des taux de conversion nuls, et l'utilisation de catalyseurs partiellement hydrogénés à un excès énantiomérique de 10%.

Concernant la structure du complexe substrat-catalyseur, nous pouvons supposer la présence de liaisons hydrogènes entre l'aldéhyde α,β -insaturé et la fonction acide phosphorique comme l'a mentionné l'étude de Terada (Figure 11). L'introduction de substituants isopropyles ou méthyles en positions *ortho* et *ortho'* des cycles benzéniques portés par le catalyseur conduit à une chute importante des excès énantiomériques. Ce phénomène est en accord avec les résultats de Terada qui a montré qu'une même disposition des substituants du Binol conduisait à une faible discrimination diastéréofaciale.

De ce fait, nous pensons qu'il serait alors intéressant de tester des catalyseurs mono-arylés en positions 3 et 3', c'est-à-dire, ne possédant qu'un seul groupement encombrant, afin de discriminer plus facilement l'une des faces d'attaque (Figure 11).

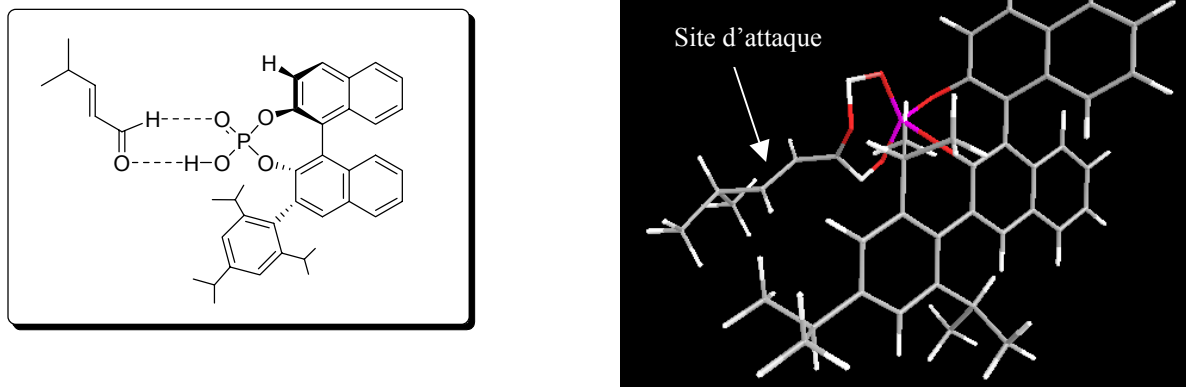


Figure 11. *Interactions probables entre un acide phosphorique et un aldéhyde α,β -insaturé ; simulation en 3 dimensions.*

Suite à ces travaux, nous avons également eu pour projet d'étudier l'hydrogénation catalytique de ces 1,4-dihydropyridines dans le but d'accéder à des pipéridines polysubstituées (Figure 12). En effet, dans le cas où le substrat posséderait un carbone de stéréochimie contrôlée en position C-4, il serait possible d'accéder à des composés chiraux hautement fonctionnalisés.

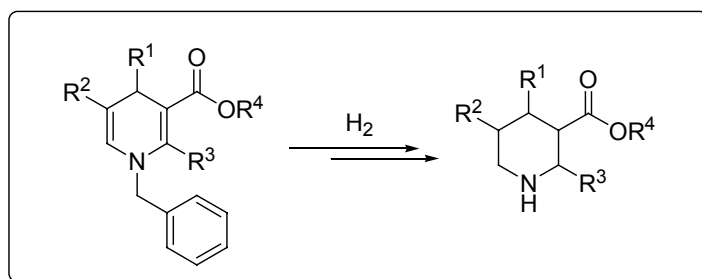
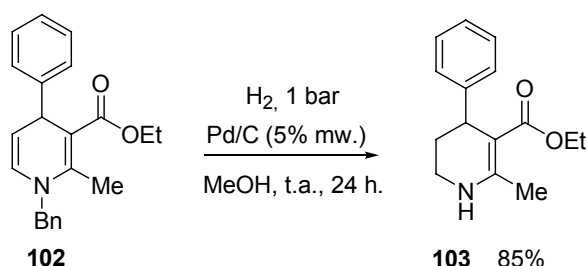
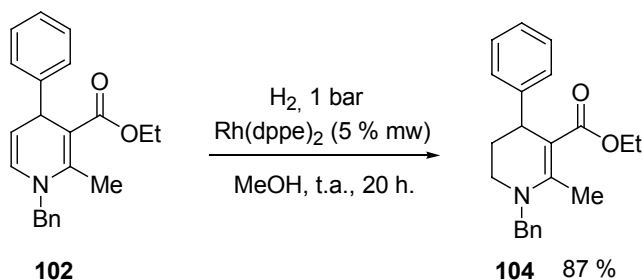


Figure 12. *Hydrogénation de 1,4-dihydropyridines.*

Des premiers tests ont été réalisés au laboratoire et ont montré qu'en présence de palladium sur charbon et sous une pression d'un bar d'hydrogène, le composé **102** subissait une hydrogénation ménagée du noyau 1,4-dihydropyridine ainsi qu'une débenzylation complète à d'azote. On notera que dans ces conditions opératoires, la fonction énaminoester demeure inerte vis-à-vis du réactif d'hydrogénation permettant de discriminer efficacement les positions 2,3 et 5,6 du cycle dihydropyridine (Schéma 21).

Schéma 21. Hydrogénation catalytique de **102** en présence de Pd/C.

Par catalyse homogène, et en présence de 5% massique de Rh(dppe)₂, il est possible de réduire sélectivement la fonction énamine pour conduire à la tétrahydropyridine **104** avec un rendement de 87%. (Schéma 22). Il faut noter que les produits hydrogénés **103** et **104** sont plus difficilement oxydables et donc beaucoup plus stables que leurs homologues à noyau 1,4-dihydropyridine.

Schéma 22. Hydrogénation catalytique de **102** en présence de Rh(dppe)₂.

Enfin, l'hydrogénation de la 1,4-dihydropyridine **34** racémique a été réalisée en présence de Pd(OH)₂ à 10% et de 10 bars d'hydrogène. Nous observons alors la formation de la pipéridine **105** avec un rendement de 67%. L'intégration quantitative (réalisée par séquence RMN ¹³C inverse-gated-decoupling) a montré la présence de seulement 4 isomères géométriques sur les 16 possibles, selon un rapport 60/15/15/10 (Schéma 23). Ceci met en avant une intéressante stéréosélectivité de ce type d'approche.

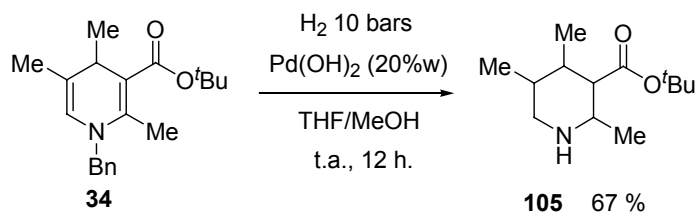


Schéma 23. Hydrogénation totale de 1,4-dihydropyridines.

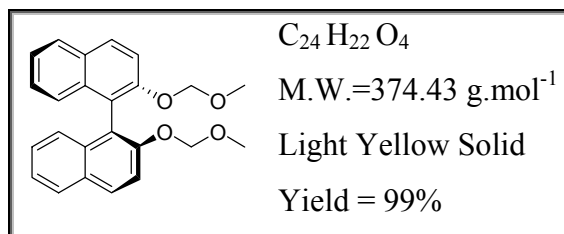
Partie Expérimentale

Experimental Section

General experimental procedure

All manipulations were carried out under an inert atmosphere. Solvents and reagents were used as follows: Et₂O and THF, distilled from Na/benzophenone; CH₂Cl₂ and Toluene distilled from CaH₂ and purged with Ar, opened/stored under Ar. High field NMR spectra experiments were performed on a multinuclear Bruker 500 MHz, 300 MHz or 200 MHz instrument (AVANCE 500, AM300WB and 200DPX). Chemical shifts are given in parts per million relative to tetramethylsilane (TMS) for ¹H and ¹³C NMR spectra, external H₃PO₄ for ³¹P NMR spectra and external fluorotrichloromethane for ¹⁹F NMR spectra. MS analyses were performed at the "Centre Regional de Mesures Physiques de l'Ouest" (CRMPO, University of Rennes) on a high resolution MS/MS ZABSpec TOF Micromass Spectrometer. Elemental analyses were performed at the "Centre Regional de Mesures Physiques de l'Ouest" (C.R.M.P.O., University of Rennes). Unless specified, all reagents were of commercial grade. Specific optical rotation were registered by a polarimeter Perkin-Elmer 341 at 589 nm (sodium lamp). High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyses were realised on Waters Breeze™ HPLC System, equipped with a Waters 151 Isocratic HPLC pump system and a Waters 2487 U.V. detector (254 nm). Chiral column used were Daicel Chiralcel OD-H, OD or Chiralpak AD, AJ. Solvent used (hexane, isopropanol) were of HPLC grade. All 1,4-Dihydropyridines described in this chapter are characterized in the Chapter 2 experimental section. Pybox ligands were synthesized as described by D. Evans and Itoh.³⁸

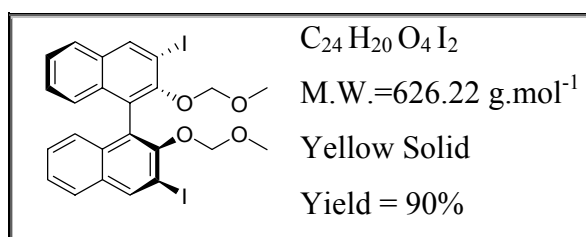
(S)- 2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (71)



To a suspension of NaH 95% (5.07g, 0.22 mol) in 200 mL of DMF, was slowly added (S)-(-)-2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaphthyl (27.3g, 95.5 mmol), under stirring, at 0 °C. The mixture was stirred under argon at the same temperature during 30 minutes, and chloromethyl-methyl-ether (15.38g, 191 mmol) was then added dropwise. The resulting mixture was gradually allowed to warm at room temperature for one night. Water was then added to quench the

reaction, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 2 times with diethyl ether. The combined organic layers were then washed 3 times with brine, dried and after evaporation of the solvent, (*S*)-(-)-2,2'-dimethoxymethyloxy-1,1'-dinaphthyl was obtained in a quantitative yield (38g, 99% yield). $^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 3.17 (s, 6H, 2CH₃), 5.06 (AB, J_{AB} = 6.4 Hz, 4H, CH₂), 7.17-7.39 (m, 6H), 7.61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.89-8.01 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 55.7, 95.2, 117.3121.3, 124.0, 125.5, 126.3, 127.8, 129.3, 129.9, 130.0, 152.6.

(*S*)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethyloxy)-1,1'-binaphthyl (72)



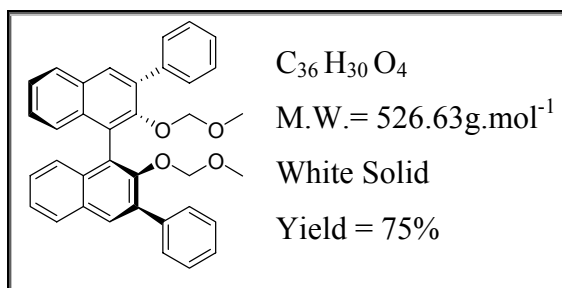
At -78°C, *n*-Butyllithium (10 M in hexanes, 25 mL, 0.25 mol) was added dropwise to a solution of **69** (38 g, 95.5 mmol) in 280 mL of dry THF. After the addition, the temperature was increased until 0°C and the mixture stirred for 1 hour. Iodine (72.7 g, 0.29 mol) solubilized in 50 mL of dry THF was then added slowly, and the mixture was stirred over the night. The solution was poured into a 10% sodium thiosulfate solution to quench the remaining iodine and the aqueous layer was extract twice with ethyl acetate. Organic layers were washed 2 times with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The brown oil is then purified by column chromatography (eluent petroleum ether/diethylether, 20:80), and the product was obtained as white solid with 91% yield (54g). $^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 2.62 (s, 6H, 2CH₃), 4.80 (AB, J_{AB} = 5.7 Hz, 4H, 2CH₂), 7.17-7.49 (m, 6H, H_{Ar}), 7.80 (d, J = 8 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.57 (s, 2H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 56.5, 92.5, 99.4, 125.8, 126.2, 126.5, 126.7, 127.1, 132.2, 132.8, 133.8, 140.0, 152.2.

General procedure for the Suzuki Biaryl-coupling reaction

Under argon, 3.5 eq. of arylboronic acids and 5.2 eq. of a 2M aqueous sodium carbonate solution were added to a mixture of (*S*)-(-)-3,3'-diiodo-2,2'-dimethoxymethyloxy1,1'-dinaphthyl (1 eq.) and Pd(Ph₃)₄ (10 mol%) in dimethoxyethane (6.7 mL/mmol). The resulting stirring mixture was heated up to 80°C for 1-24 hours (TLC control, eluent petroleum

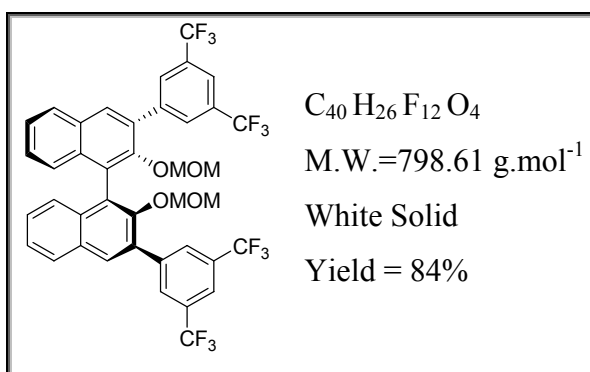
ether/diethyl ether, 95:5). The mixture was then cooled to room temperature and filtrated through a Celite path. The filtrate was diluted in dichloromethane and washed 2 times with a saturated aqueous ammonium chloride solution, 2 times with water and 2 times with brine. The organic solution was dried and concentrated to offer the crude product which is purified by column chromatography (eluent petroleum ether/diethyl ether).

(S)- 3,3'-diphenyl-2,2'-bis(methoxymethyloxy)-1,1'-binaphthyl (73)

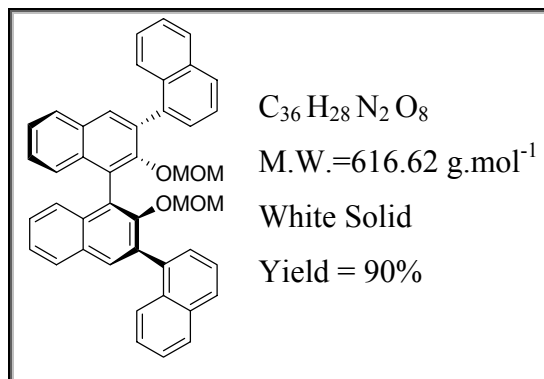


¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 2.36 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (AB, J_{AB} = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 7.31-7.50 (m, 5H), 7.77-7.98 (m, 5H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 55.8, 98.5, 125.2, 126.3, 126.4, 126.5, 127.3, 127.9, 128.3, 129.6, 130.6, 130.9, 133.6, 135.5, 139.0.

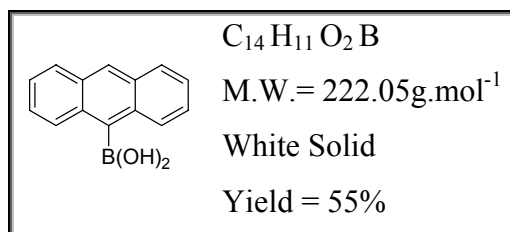
(S)- 3,3'-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,2'-bis(methoxymethyloxy)-1,1'-binaphthyl (75)



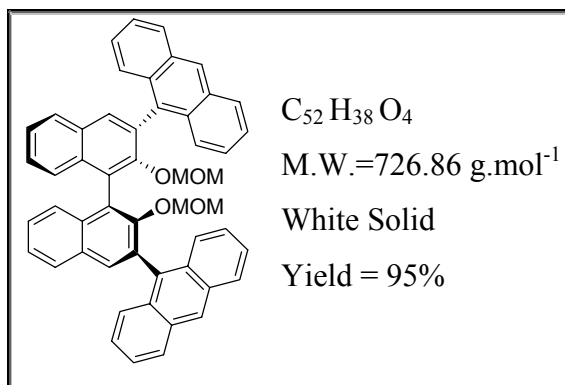
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 2.52 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (AB, J_{AB} = 6.0 Hz, 2H, OCH₂), 7.29-7.56 (m, 3H), 7.95-8.04 (m, 3H), 8.23 (s, 2H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 55.2, 98.1, 119.7, 119.9, 120.0, 124.9, 125.1, 125.2, 125.3, 127.2, 128.9, 129.6, 130.1, 130.3, 130.9, 131.6, 133.1, 140.1, 150.2.

(S)- 3,3'-bis(2-naphtyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (76)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 2.13 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (AB, J_{AB} = 5.9 Hz, 2H, OCH₂), 7.22-7.66 (m, 10H), 7.70-8.01 (m, 10H), 8.01-8.10 (m, 2H), 8.14-8.28 (m, 2H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 55.9, 98.6, 125.2, 126.0, 126.1, 126.4, 126.5, 126.6, 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.1, 130.9, 132.5, 133.5, 133.7, 135.3, 136.7, 151.5.

Anthracen-9-ylboronic acid (93)

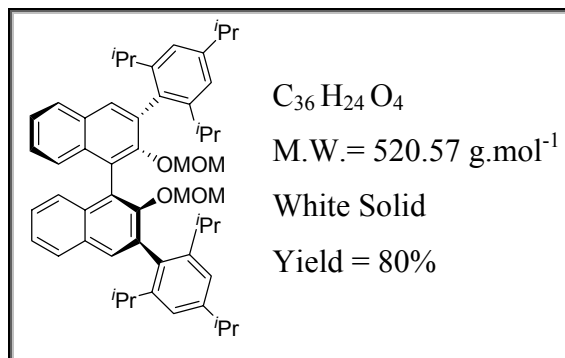
In a schlenk tube under argon, 9-bromoanthracene (5g, 19 mmol) was dissolved in dry THF (150 mL). At - 78°C, 1.6 M *n*-BuLi (18.2 mL, 1.5 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred during 1 hour and freshly distilled boron trimethoxide (3.89 mL, 1.8 eq.) was added. The mixture was allowed to stir for 2 hours and 10 mL of water followed by 6N HCl were added until an acidic solution was obtained. Water was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. Organic layers were dried over magnesium sulfate and solvent was evaporated. Petroleum ether was added to the crude product which was then filtrated and the beige color boronic acid is obtained with 55% yield. ¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 5.21 (s, 2H, OH), 7.37-7.40 (m, 4H, H_{Ar}), 8.05-8.12 (m, 4H, H_{Ar}), 8.46 (s, 1H, H_{Ar}). Analytical data were in accordance with the litterature.³⁰

(S)- 3,3'-bis(9-anthracenyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (94)

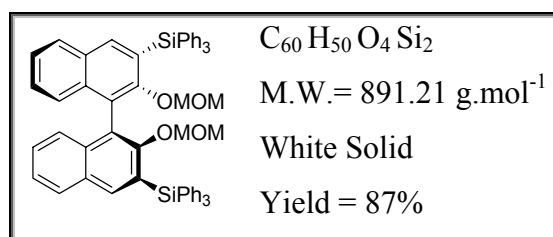
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.86 (s, 6H, OCH₃), 4.25 (AB, J_{AB} = 5.4 Hz, 2H, OCH₂), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 10H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.78 (d, 2H, J = 8.79 Hz), 7.88-8.07 (m, 10H), 8.54 (s, 2H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 55.4, 98.2, 125.1, 125.1, 125.3, 125.6, 125.8, 126.4, 126.6, 126.7, 127.0, 128.0, 128.1, 128.4, 130.7, 130.8, 131.3, 131.4, 132.4, 133.0, 133.3, 131.1, 152.6.

General procedure for the Grignard coupling

Under argon, Magnesium turnings (1.24g, 2.7 eq.) were charged into a three-necked round-bottom flask equipped with a condenser and a dropping funnel. Four drops of the corresponding aryl bromide solution in degassed diethyl ether (2 eq. in 25mL) was added and the mixture was strongly stirred. After 2 minutes, iodine was added to initiate the activation and if the reaction does not start, 2 drops of dibromoethane were added. When the reaction has started (apparition of a grey colour), the remaining aryl bromide solution was added dropwise, and the mixture was refluxed for 18 hours. Under argon, the Grignard reagent was transferred in a schlenk tube equipped with a dropping funnel *via* a cannula, and 10 ml of a solution of (S)-(-)-2,2'-dimethoxymethoxy-1,1'-binaphthyl in diethyl ether (4.07 g, 7.5 mmol in 77 mL) was added, followed by NiCl₂(PPh₃)₂ (477 mg, 11% mol.). Finally, the remaining solution was added dropwise, and the mixture was refluxed for 24 hours. The mixture was cooled down to 0°C and quenched with a saturated aqueous ammonium chloride solution. Aqueous solutions were extracted 6 times with diethyl ether, dried over magnesium sulphate and concentrated. The crude product was then purified by column chromatography (eluent petroleum ether/diethyl ether, 95:5).

(S)- 3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (75)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.25-1.33 (m, 18H, 6CH₃), 2.28 (s, 3H, OCH₃), 2.82-3.01 (m, 3H, CH(CH₃)₂), 4.26 (s, 2H, OCH₂), 7.11 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 24.4, 25.1, 34.9, 35.4, 56.3, 95.6, 117.7, 120.8, 124.5, 125.9, 126.7, 128.3, 129.7, 131.3, 150.3, 151.0, 154.7.

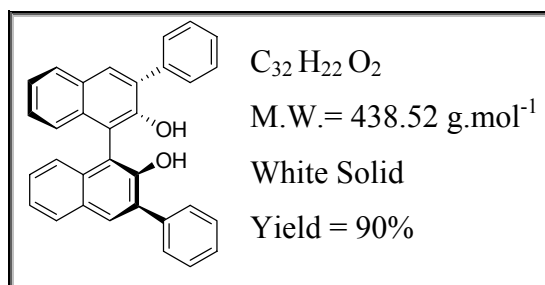
(S)- 3,3'-Bis(triphenylsilyl)- 2,2'-dimethoxymethoxy-1,1'-binaphthyl (95)

To a solution of (*R*)-(+)-2,2'-dimethoxymethoxy-1,1'-binaphthyl (5g, 13.4 mmol) in 40 mL of dry THF, was added dropwise under argon *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 12.3 mL, 2.3 eq.) at - 78°C. The resulting suspension was then hardly stirred during 2 hours at room temperature. After that, the mixture was cooled down to 78°C, and a solution of Ph₃SiCl (9.86g, 2.5 eq.) in THF (10 mL) was added. The temperature was allowed to increase until room temperature and the mixture was stirred for 48 h. Aqueous ammonium chloride solution was added slowly to quench the reaction and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. Organic layers were washed 2 times with brine and water, dried over magnesium sulphate and concentrated. Finally, the crude product was purified by column chromatography (eluent petroleum ether/diethylether, 95:5) to yield the title product as a white solid (10.5g, 87 % yield). ¹H-NMR (300.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 2.36 (s, 6H, CH₃), 3.86 (d, H, *J* = 5.0 Hz, CH₂), 3.93 (d, H, *J* = 5.0 Hz, CH₂), 7.25-7.60 (m, 24H, H_{Ar}), 7.65-7.92 (m, 14H, H_{Ar}), 7.99 (s, 2H, H_{Ar}). ¹³C-NMR (75.45 MHz, (CDCl₃) δ ppm = 56.4, 98.1, 123.3, 124.8, 126.3, 127.7, 128.1, 128.9, 129.4, 129.7, 130.4, 135.3, 136.41, 136.9, 141.6, 158.5.

General procedure for the diol deprotection

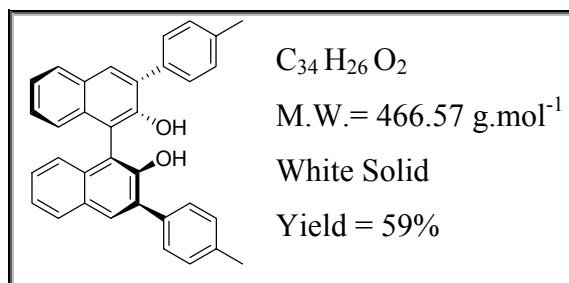
In a round bottom flask equipped with a condenser, 1.5 mL of 12 N HCl was added to a solution of methoxymethyl ether derivative (10 mmol) dissolved in 80 mL of dioxane. The mixture was stirred at 70°C for 24 hours. After cooling down, the mixture was quenched with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution until the pH indicates neutrality. The aqueous layer was then extract with ethyl acetate and the combined organic layers were washed 2 times with water and brine, dried over magnesium sulphate and concentrated. The crude product is then purified by column chromatography if necessary (eluent petroleum ether/diethylether, 99:1).

(S)- 3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (79)

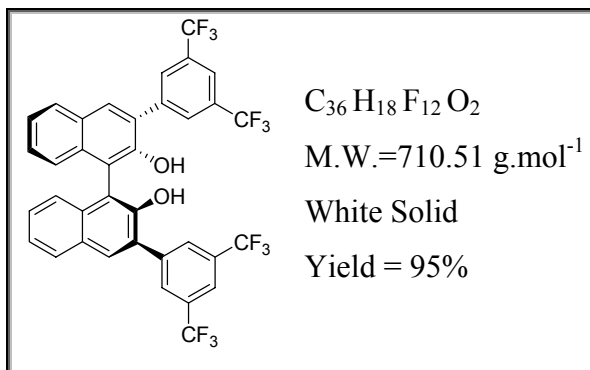


¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 5.30 (s, 2H), 7.25-7.52 (m, 12H, H_{Ar}), 7.45 (m, 4H, H_{Ar}), 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H_{Ar}), 8.03 (s, 2H, H_{Ar}). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 112.4, 124.3, 124.4, 127.4, 127.8, 128.5, 129.5, 129.6, 130.7, 131.4, 131.4, 133.0, 137.5, 150.2.

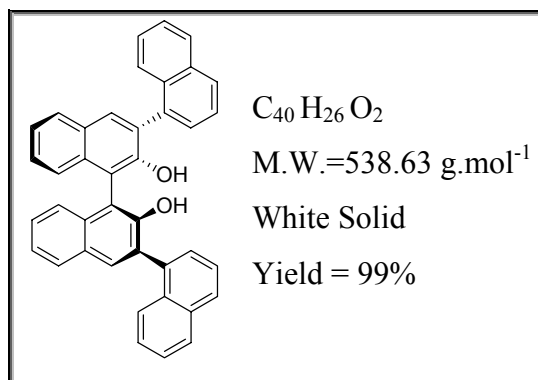
(S)- 3,3'-dip-tolyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (80)



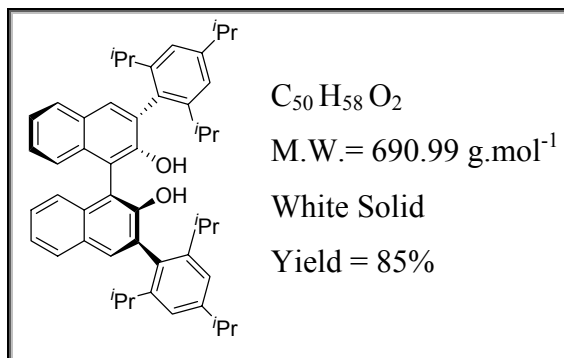
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 2.45 (s, 6H, 2CH₃), 5.40 (s, 2H, OH), 7.23-7.40 (m, 10H), 7.65 (m, 4H), 7.93 (m, 2H), 8.00 (s, 2H). Datas were in accordance with the litterature.³⁹

(S)- 3,3'-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (81)

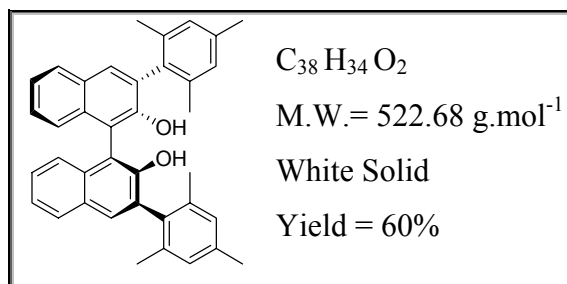
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 5.38 (s, 2H), 7.24-7.22(m, 2H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.91 (s, 2H), 8.00 (d, *J* = 7.9Hz, 2H), 8.12 (s, 2H), 8.24 (s, 4H). ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 111.7, 119.3, 121.3, 122.0, 123.9, 124.7, 125.2, 127.4, 127.7, 128.6, 128.9, 129.4, 129.8, 131.0, 131.4, 131.7, 132.0, 132.3, 133.2, 139.4, 149.8.

(S)- 3,3'-bis(2-naphthyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (82)

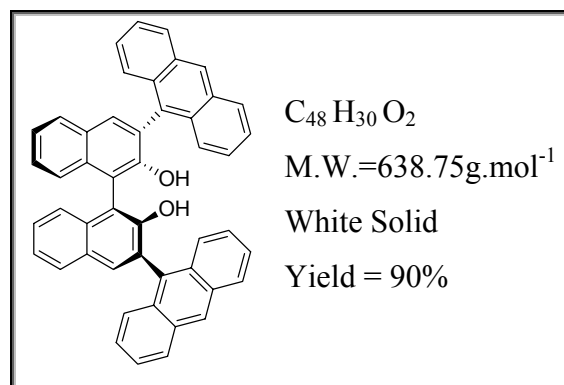
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 5.50 (s, 2H), 7.32-7.62 (m, 10H, H_{Ar}), 7.88-7.97 (m, 10H, H_{Ar}), 8.16 (s, 2H, H_{Ar}), 8.24 (s, 2H, H_{Ar}). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 112.5, 124.4, 124.4, 126.3, 126.3, 127.5, 127.7, 128.0, 128.2, 128.5, 129.6, 130.7, 131.7, 132.8, 133.1, 133.5, 135.0, 150.3

(S)- 3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (83)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 0.89 (s, 18H, CH₃), 2.99-2.91 (m, 2H, CH), 3.69 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.44 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 4.92 (dd, 1H, J = 2.7, 8.4Hz), 4.92 (s, 2H), 7.40-7.12 (m, 10H), 7.77 (s, 2H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 23.7, 23.9, 24.0, 24.0, 24.2, 24.3, 30.8, 30.8, 34.3, 113.1, 121.1, 121.2, 123.7, 124.5, 126.6, 128.2, 129.0, 129.1, 130.3, 130.6, 133.4, 147.7, 147.8, 149.1, 150.6.

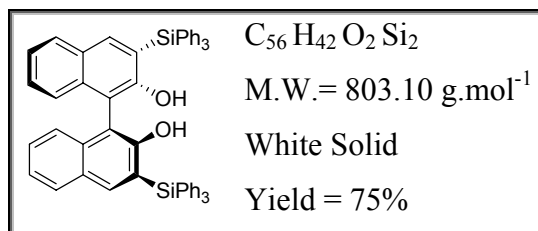
(S)- 3,3'-dimesityl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (84)

¹H-NMR (300.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 2.06 (s, 6H), 2.13 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 5.00 (s, 2H), 7.98 (s, 4H), 7.23-7.36 (m, 6H), 7.72 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 20.5, 20.6, 21.2, 77.5, 113.3, 123.9, 124.6, 126.9, 128.3, 128.6, 128.6, 129.5, 129.5, 130.6, 133.0, 133.5, 137.1, 137.6, 150.1.

(S)- 3,3'-bis(9-anthracenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol

$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 5.08 (s, 2H, OH), 7.94-7.23 (m, 20H), 8.02 (s, 2H), 8.04-8.11 (m, 4H), 8.58 (s, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 114.5, 124.2, 125.3, 126.1, 127.1, 127.4, 127.5, 128.4, 128.5, 128.7, 129.2, 130.7, 130.8, 131.4, 131.5, 133.0, 133.9, 150.9.

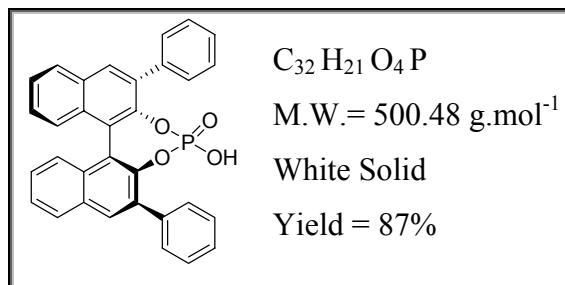
(S)- 3,3'-bis(triphenylsilyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (96)



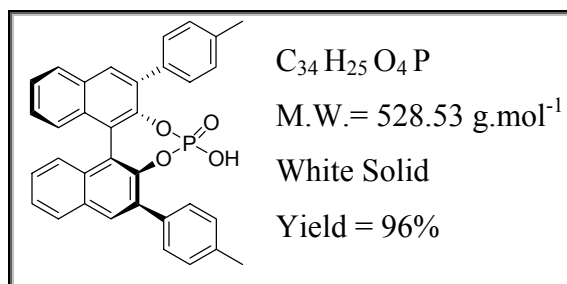
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 5.29 (s, 2H, OH), 7.72-7.23 (m, 38H, H_{Ar}), 7.91 (s, 2H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 96.1, 110.6, 123.6, 123.8, 123.9, 127.7, 127.8, 128.2, 129.0, 129.2, 129.5, 129.7, 134.2, 134.7, 135.1, 136.3, 136.4, 142.1, 156.5.

General procedure for the phosphorylation reaction

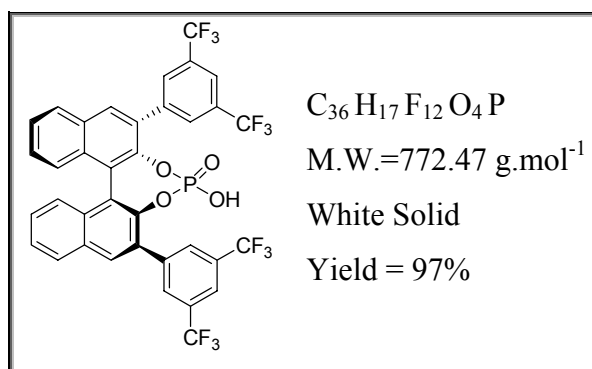
To a solution of the corresponding diol in pyridine (3 mL per mol) was added dropwise, at room temperature, 6 eq. of freshly distilled phosphorus oxychloride over a period of 10 min. The mixture was stirred at 80°C for 0.5-24 hours (TLC control, eluent petroleum ether/diethylether/ CH_2Cl_2 , 80:10:10). The solution was allowed to cool down to 0°C, quenched slowly with water, and the mixture was stirred again for 1 hour. The organic layer was then extracted with dichloromethane and washed 3 times with 6N HCl to remove all the remaining pyridine, dried over Na_2SO_4 and finally concentrated. The crude product was purified by column chromatography (eluent petroleum ether/diethyl ether, 70:30 then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2) if necessary.

(S)-(+)-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (85)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.03-6.96 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.64 (brs, 1H), 7.91-7.82 (m, 4H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 122.2, 125.5, 126.0, 126.7, 127.3, 127.9, 128.0, 129.5, 130.9, 131.6, 133.8, 136.5, 144.3, 144.4. HRMS (ESI) calcd for [M-H]⁻ C₃₂H₂₀O₄P 499.10992, found *m/z* 499.1089.

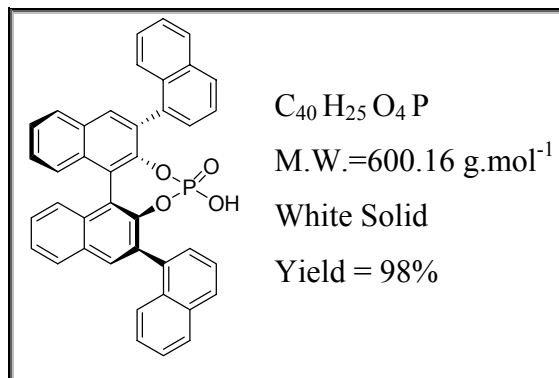
(S)-(+)-3,3'-dip-tolyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (86)

¹H-NMR (200 MHz, (CD₃)₂SO) δ ppm = 2.34 (s, 3H, CH₃), 6.94-7.08 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.38-7.50 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.98-8.07 (m, 2H). ¹³C-NMR (50 MHz, (CD₃)₂SO) δ ppm = 21.6, 31.4, 125.8, 126.2, 127.8, 129.2, 129.7, 130.1, 130.6, 130.7, 131.3, 135.2, 137.6. ³¹P-NMR (81 MHz, (CD₃)₂SO) δ ppm = 2.12 (s). HRMS (ESI) calcd for [M-H]⁻ C₃₄H₂₄O₄P 527.14122, found *m/z* 527.1420.

(S)-(+)-3,3'-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (87)

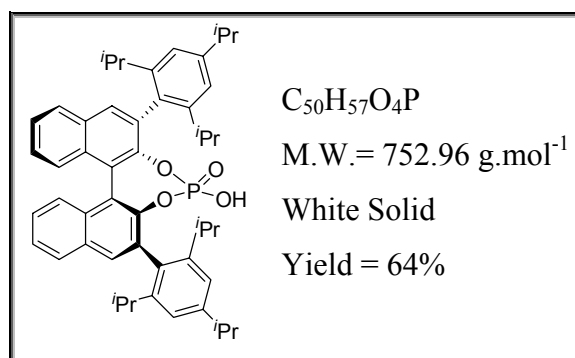
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7.42-7.39 (m, 4H), 7.61-7.58 (m, 4H), 8.01 (s, 8H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 96.1, 119.0, 121.5, 121.7, 122.4, 122.4, 124.4, 126.7, 127.1, 127.2, 127.6, 128.6, 129.8, 130.9, 131.0, 131.1, 131.4, 131.3, 131.1, 131.9, 132.0, 132.2, 138.5, 143.8, 143.5. $^{31}\text{P-NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ ppm = 5.02 (s). $^{19}\text{F-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = -63.26 (s). HRMS (ESI) calcd for $[\text{M-H}]^-$ $\text{C}_{36}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{F}_{12}\text{P}$ 771.05946, found m/z 771.0621.

(S)-(+)-3,3'-bis(2-naphthyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (88)



$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ ppm = 7.13 (s, 2H, H_{Ar}), 7.42-7.62 (m, 6H, H_{Ar}), 7.92-8.06 (m, 6H, H_{Ar}), 8.12 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 8.23 (s, 2H, H_{Ar}), 8.27-8.36 (m, 2H, H_{Ar}), 8.51 (s, 2H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ ppm = 122.7, 124.9, 126.0, 126.0, 126.3, 127.0, 127.5, 128.3, 128.5, 128.9, 129.0, 130.2, 130.6, 131.9, 135.1, 133.0, 134.4, 147.5, 147.7. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 127.0$ (c 1.22, CHCl_3).

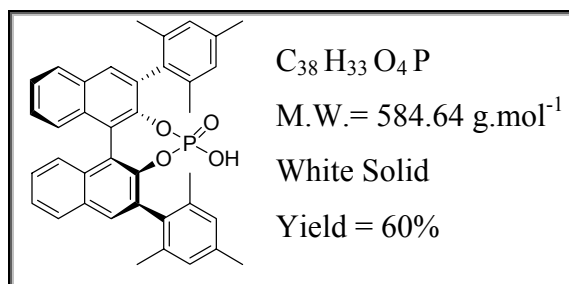
(S)-(+)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (89)



$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 0.92 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, 2CH_3), 1.03 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, 2CH_3), 1.13-1.10 (m, 12H, 4CH_3), 1.23 (d, 12H, $J = 6.8$ Hz, 4CH_3), 2.71-2.65 (m, 2H, 2CH), 2.94-2.82 (m, 4H, 4CH), 6.95 (s, 2H, OH), 7.02 (s, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.45-7.41

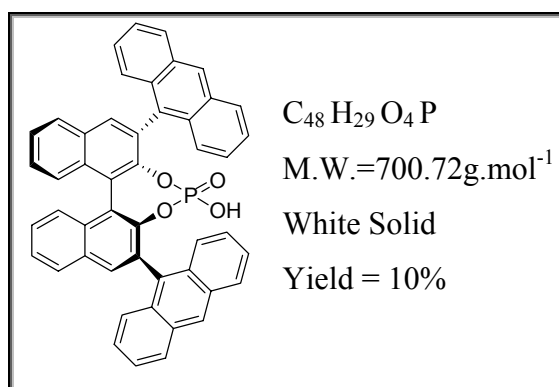
(m, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H). ^{13}C -NMR (75.45 MHz, CDCl_3) 23.31, 23.50, 24.02, 24.15, 24.93, 26.33, 30.72, 30.91, 34.14, 119.95, 120.84, 122.48, 124.85, 125.64, 125.76, 127.20, 128.02, 130.50, 131.92, 132.67, 132.92, 142.22, 142.69, 147.33, 147.47, 147.56, 148.06. HRMS (ESI) calcd for $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{P}$ 751.39162, found m/z 751.3929. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 53.75$ (c 1.12, CHCl_3).

(S)-(+)-3,3'-dimesityl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (90)

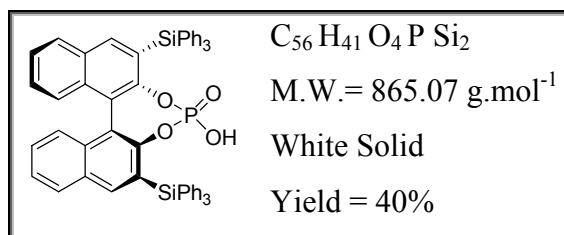


^1H -NMR (300.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.96 (s, 6 H), 2.00 (s, 6 H), 2.13 (s, 6 H), 6.68 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (dd, 2 H, $J = 8.1$, 7.5 Hz), 7.73 (s, 2H), 7.89 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz). ^{13}C -NMR (75.45 MHz, CDCl_3) 20.4, 21.0, 21.1, 122.3, 125.2, 125.9, 126.4, 126.9, 127.3, 128.0, 128.3, 131.2, 132.0, 132.9, 133.7, 136.5, 136.8, 137.2, 145.8, 145.9.

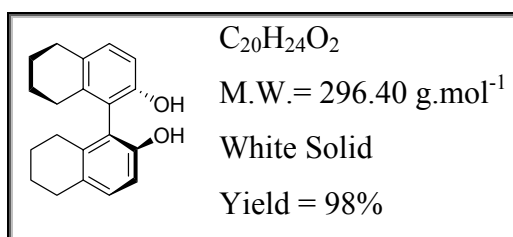
(S)-(+)-3,3'-bis(9-anthracenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (91)



^1H -NMR (200.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7.11-7.71 (m, 20H), 7.92 (m, 2H), 8.00 (s, 2H), 8.19 (s, 2H). ^{13}C -NMR (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 122.3, 124.8, 124.9, 125.8, 126.0, 126.1, 126.9, 127.3, 127.4, 127.8, 128.5, 130.2, 130.6, 130.7, 130.8, 130.9, 131.2, 131.3, 132.6, 133.8, 146.4, 146.5. HRMS (EI^+) calcd for $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_{48}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{P}$ 699.17252, found m/z 699.1727.

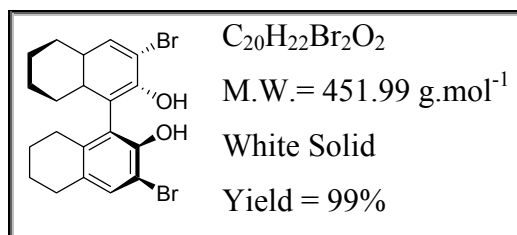
(S)-(+)-3,3'-bis(triphenylsilyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (92)

¹H-NMR (200.131 MHz, (CDCl₃)) δ ppm = 7.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28-7.47 (m, 22H), 7.52-7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.05 (s, 2H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, (CDCl₃)) δ ppm = 121.19, 125.41, 125.78, 126.17, 127.74, 128.76, 129.51, 129.76, 133.50, 134.01, 136.32, 141.10, 152.10, 152.12. HRMS (EI⁺) calcd for [M-H]⁻ C₅₆H₄₀O₄P 863.22028, found *m/z* 863.2198. [α]_D²⁰ + 159.0 (*c* 1.05, CHCl₃), litt. [α]_D²⁰ + 156.0 (*c* 1.00, CHCl₃).

(S)-4a,4'a,5,5',6,6',7,7',8,8a,8',8'a-dodecahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (98)

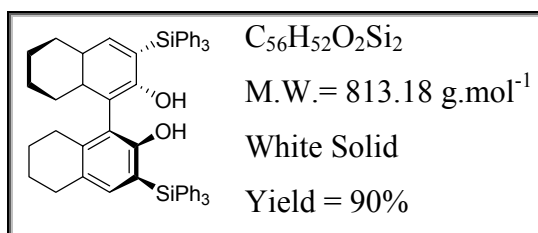
850 mg (2.97 mmol) of (S)-binapht-2-ol was dissolved in 20 mL of glacial acetic) in a low-pressure glass reactor. To the solution was added 100 mg of platinum(IV) oxide hydrate (PtO₂.H₂O). The reactor was closed, the desired hydrogen pressure (5 bar) was applied, and the resulting suspension was stirred for 48 h. The catalyst was removed by a filtration a over a Celite[®] bed and washed with dichloromethane. The solvents were evaporated under reduced pressure and the resulting crude oil was washed with a saturated Na₂CO₃ aqueous solution until a neutral pH was obtained. Organic layers were dried and evaporated to give the hydrogenated binol **98** as a white solid in 98% yield. ¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.64-1.77 (m, 8H), 2.19-2.12 (m, 2H), 2.25-2.33 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 4.60 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 21.9, 21.9, 26.0, 28.1, 111.9, 117.8, 128.9, 129.9, 136.1, 150.3.

(S)-3,3'-dibromo-4a,4'a,5,5',6,6',7,7',8,8a,8',8'a-dodecahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol
(99)



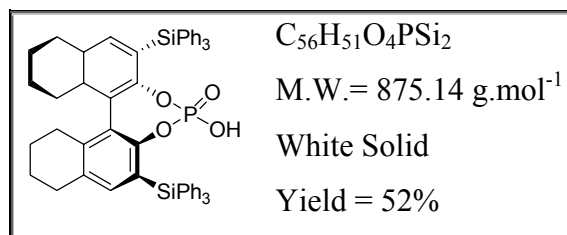
Hydrogenated binol **98** (780 mg, 2.65 mmol) was placed into a round bottom flask and dissolved in 30 mL of dry dichloromethane. The solution was cooled down to -30 °C and 2.3 eq. (1.09 g, 350 µL) of Br₂ was slowly added. The solution was stirred during 30 minutes at this temperature and the formation of the product was checked by TLC (hexan/dichloromethane : 50/50). 50 mL of a saturated Na₂S₂O₃ solution was added at room temperature. The organic layer was washed twice with a saturated NaHCO₃ aqueous solution then with cold water. The organic layer was then dried and evaporated to obtained a brown solid. The crude is then purified by column chromatography (eluent petroleum ether/diethylether, 80:20), and the product was obtained as white solid with 99% yield (1.20 g). ¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.68 - 1.78 (m, 8H), 2.07-2.37 (m, 4H), 2.78 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 5.14 (s, 2H), 7.31 (s, 2H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 23.9, 23.9, 27.3, 29.4, 31.4, 107.6, 122.6, 131.9, 132.9, 137.2, 147.6. HRMS (EI⁺) calcd for [M+Na]⁺ C₂₀H₂₀O₂Br₂Na 472.97277, found *m/z* 472.9708.

(S)-3,3'-bis(triphenylsilyl)-4a,4'a,5,5',6,6',7,7',8,8a,8',8'a-dodecahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (101)



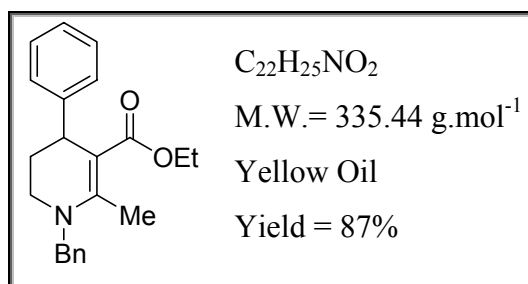
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.75-1.87 (m, 8H), 2.18-2.30 (m, 4H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.77 (s, 2H, OH), 7.30-7.50 (m, 18H), 7.60-7.65 (m, 12H). Analytical data in were accordance with litterature.³⁸

(S)-3,3'-bis(triphenylsilyl)-4a,4'a,5,5',6,6',7,7',8,8a,8',8'a-dodecahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphate (97)

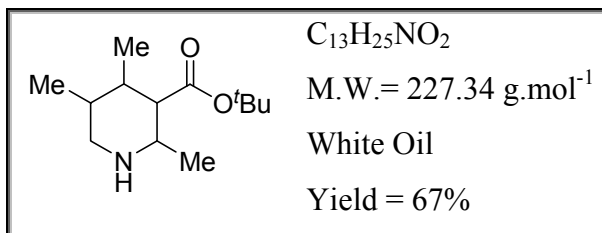


¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.70-1.75 (m, 8H, 4CH₂), 2.30-2.40 (m, 4H, 2CH₂), 2.60-2.63 (m, 4H, 2CH₂), 4.91 (s, 2H, H_{Ar}), 7.34-7.41 (m, 12H), 7.42-7.45 (m, 6H), 7.60-7.63 (m, 12H). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 22.9, 23.1, 28.6, 29.5R, 122.4, 127.9, 128.3, 133.3, 135.3, 137.2, 139.3, 140.6. Analytical data were in accordance with literature.⁴⁰

ethyl 1-benzyl-2-methyl-4-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (104)



Rh(dppe)₂ (5% mol, 7.5 μmol, 6 mg) was placed in a low-pressure hydrogenator under argon in the presence of the 1,4-dihydropyridine **102** (50 mg, 0.15 mmol) dissolved in 5 mL of methanol. The desired hydrogen pressure (1 bars) was applied, and the solution was stirred for 48 h. The catalyst was removed by filtration through a Celite bed and washed with methanol. The solvents were evaporated under reduced pressure, and the crude mixture was purified by column chromatography (petroleum ether / diethyl ether, 90/10) to yield **104** as a yellow oil in 87% yield. ¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.21-1.96 (m, 2H, CH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.02-3.10 (m, 2H, CH₂N), 3.97 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.20-4.26 (m, 1H, CHPh), 4.58 (AB, *J*_{AB} = 16.8 Hz, NCH₂), 7.22-7.43 (m, 10H, H_{Ar}). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 13.1, 13.2, 15.8, 28.2, 18.7, 29.3, 37.6, 43.8, 53.5, 57.7, 94.6, 124.5, 125.1, 126.3, 126.8, 126.9, 127.3, 127.8, 136.9, 146.6, 154.2, 168.1. HRMS (EI⁺) calcd for C₂₂H₂₅NO₂ 335.18853, found *m/z* 335.1893.

tert-butyl 2,4,5-trimethylpiperidine-3-carboxylate (105)

Pearlman's catalyst [20% Pd(OH)₂-C, 20% in weight] was placed in a low-pressure hydrogenator in the presence of dihydropyridine **34** (100 mg, 0.32 mmol) dissolved in 10 mL of a mixture THF/MeOH (50:50). The desired hydrogen pressure (5 bar) was applied, and the solution was stirred for 12 h. The catalyst was removed by filtration through a Celite bed and washed with methanol. The solvents were evaporated under reduced pressure, and the crude mixture was purified by column chromatography (petroleum ether / diethyl ether, 70/30) to yield the expected deprotected piperidine as a white oil. ¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 0.78-1.06 (m, 6H, 2CH₃), 1.10-1.25 (m, 3H, CH₃), 1.48 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.99-2.40 (m, 2H), 2.51-3.10 (m, 3H + NH). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 13.8, 16.8, 18.7, 28.1, 28.4, 32.0, 35.3, 49.1, 53.1, 80.5, 173.1.(majoritary diastereomer)

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- ¹ Revues sur la catalyse asymétrique : a) R. Noyori *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Ed. Wiley: New-York, **1994**, 1. b) E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto *Comprehensive Asymmetric Catalysis III*, Ed. Springer: New-York, **1999**. c) I. Ojima *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed, Ed. Wiley: New-York, **2000**. d) B.M. Trost *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5348.
- ² K.B. Lipkowitz, C.A. D'Hue, T. Sakamoto, J. N. Stack *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14255.
- ³ a) S. Akutagawa *Appl. Catal. A: General* **1995**, *128*, 171. b) H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240.
- ⁴ a) H. Brunner, W. Zettlmeier *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds* **1993**, 1. b) I. Ojima *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* **1993**, VCH, New-York. c) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059. d) C. Girard, H. B. Kagan *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922. e) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto *Comprehensive Asymmetric Catalysis* **1999**, Springer, Berlin. f) J. S. Johnson, D. A. Evans *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.
- ⁵ A. Togni, L. M. Venanzi *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497.
- ⁶ a) H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, 1. b) H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer *Organometallics* **1989**, *8*, 821.
- ⁷ a) H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 499. b) H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh *Organometallics* **1989**, *8*, 846. c) G. Balavoine, J.-C. Clinet, I. Lellouche *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5141.
- ⁸ a) C. Bolm *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 542. b) C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, D. Glasmacher *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 717. c) A. Pfaltz *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 189. d) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1.

- ⁹ a) G.C. Hargaden, P. J. Guiry *Chem. Rev.* **2009**, ASAP. b) V. Coeffard, H. Mueller-Bunz, P. J. Guiry *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 8, 1723.
- ¹⁰ a) M. Gómez, G. Muller, M. Rocamora *Coord. Chem. Rev* **1999**, 193, 769; b) P. Braunstein, F. Naud *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 680.
- ¹¹ H. A. McManus, P. J. Guiry *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151.
- ¹² a) K. Sada, Y. Tateishi, S. Shinkai *Chem. Lett.* **2004**, 33, 582. b) H. Ben Ammar, J. Le Nôtre, M.R Salem, M. T. Kaddachi, L. Toupet, J.-L. Renaud, C. Bruneau, P. H. Dixneuf *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 22, 4055. c) M. D. Mbaye, J.-L. Renaud, B. Demerseman, C. Bruneau *Chem. Commun.* **2004**, 1870.
- ¹³ G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561.
- ¹⁴ M. Terada *Chem. Commun.* **2008**, 4097.
- ¹⁵ a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901. b) P. Vachal, E. N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10013.
- ¹⁶ a) Thiourées et urée: F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5903. b) Alcools aliphatiques: F. G. Bordwell, R. J. McCallum, W. N. Olmstead *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1424; (c) W. N. Olmstead, Z. Margolin and F. G. Bordwell *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3295.
- ¹⁷ Revue sur le TADDOL : D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92.
- ¹⁸ Revues: a) L. Pu *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2405. b) P. Kocovsky, S. Vyskocyl, M. Smrcina *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3213. c) J. M. Brunel *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857.
- ¹⁹ D. Uraguchi, M. Terada *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356.
- ²⁰ T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota and K. Fuchibe *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566.
- ²¹ a) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fichibe *Synlett* **2006**, 1, 141. b) M. Rueping, C. Azap *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7832. c) H. Liu, L. Cun, A. Mi, Y. Jiang, L. Gong *Org. Lett.* **2006**, 8, 26, 6023.

- ²² T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070.
- ²³ J. Jiang, J. Yu, X. Sun, Q. Rao, L. Gong *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2458.
- ²⁴ D. Nakashima, H. Yamamoto *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- ²⁵ M. Rueping, W. Ieawsunwan, A. P. Antonchick, B. Natchtshein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097.
- ²⁶ M. Rueping, B. Natchtshein, S. A. Moreth, M. Bolte *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593.
- ²⁷ M. Terada, K. Soga, N. Momiyama *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122.
- ²⁸ T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701
- ²⁹ Z. H. Li, M. S. Wong, Y. Tao, M. D'Iorio *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 921.
- ³⁰ K. Suzuki, A. Seno, H. Tanabe, K. Ueno *Synthetic Metals* **2004**, *143*, 89.
- ³¹ R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W.C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.
- ³² T. T.-L. Au-Yeung, S.-S. Chan, A. S. C. Chan *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537.
- ³³ a) Q. Guo, H. Liu, C. Guo, S. Luo, Y. Gu., L. Gong *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3791. b) H. Liu, L. Cun, A. Mi, Y. Jiang, L. Gong *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023. c) X. Chen, X. Xu, H. Liu, L. Cun, L. Gong *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802. d) L. Gong, X. Chen, X. Xu *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8926. e) J. Jiang, J. Yu, X. Sun, Q. Rao, L. Gong *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2458. f) M. Rueping, B. Natchtshein, S.A. Moreth, M. Bolte *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593. g) M. Rueping, T. Theissmann, S. Raja, J. W. Bats *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1001.
- ³⁴ A. Korstylev, V.I. Tararov, C. Fischer, A. Monsees, A. Börner *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3220.
- ³⁵ D. J. Cram, R. C. Helgeson, S. C. Peacock, L. J. Kaplan, L. A. Domeier, P. Moreau, K. Koga, J. M. Mayer, Y. Chao, M. G. Siegel, D. H. Hoffman, G. D. Y. Sogah *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930.
- ³⁶ M. Bartoszek, M. Beller, J. Deutsch, M. Klawoon, A. Köckitz, N. Nemati, A. Pews-Davtyan *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1316.
- ³⁷ K. Maruoka, T. Itoh, Y. Araki, T. Shiraska, H. Yamamoto *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*,

2975.

- ³⁸ a) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726. b) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814. c) H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh *Organometallics* **1991**, *10*, 500.
- ³⁹ Y. Liu, S. Zhang, Q. Mia, L. Zheng, L. Zong, Y. Cheng *Macromolecules* **2007**, *40*, 4831.
- ⁴⁰ N. V. Sewgobinol, M. J. Wanner, S. Igemann, R. De Gelder, J. H. Van Maarseveen, H. Hiemstra *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6405.

Chapitre 4
Synthèse de dihydro-2*H*-
chroménones et
tétrahydroquinolinones par catalyse
acide de Brønsted.

Introduction

■ Généralités

Les tétrahydropyranes sont des motifs structuraux couramment rencontrés en synthèse organique. Parmi ces composés, se trouvent les 1-oxadécalsines, pour lesquelles la partie tétrahydropyran est accolée à un autre cycle à six chaînons. Comme le montre la figure 1, ce système hétérocyclique est à la base de nombreux produits naturels biologiquement actifs, comme les arisugacines,¹ les cordipyridones,² les hongoquercines,³ la forskoline,⁴ les acides rhododaurichromiques,⁵ ou encore les pyripyropenes⁶.

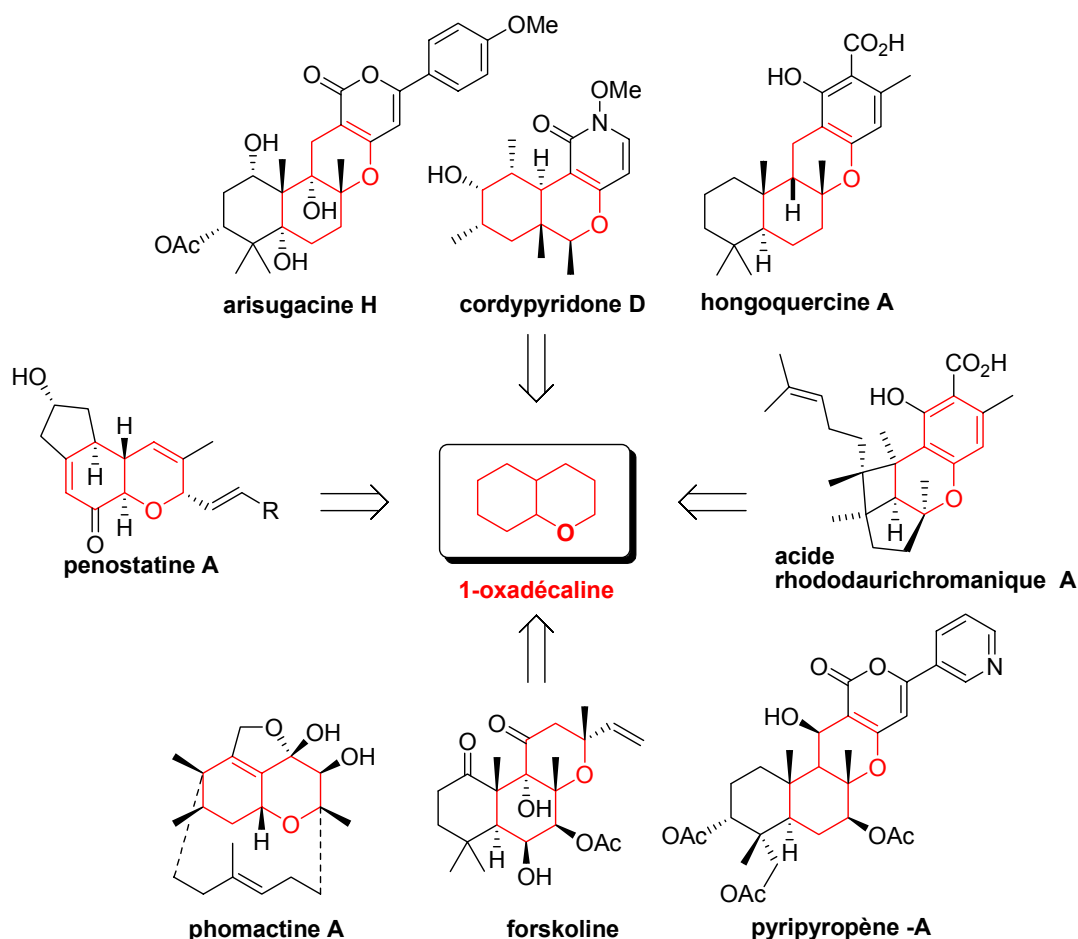


Figure 1. Produits naturels biologiquement actifs possédant un squelette 1-oxadécaltine.

Au cours de ces dix dernières années, de nombreuses stratégies de synthèse permettant l'accès à ce type d'hétérocyclique ont été étudiées et décrites dans la littérature. Nous pouvons par exemple citer certaines cycloadditions, des réactions péricycliques et d'annélation, diverses méthodes de cyclisation, dont certaines sont catalysées par des métaux de transitions,

ou encore des stratégies impliquant la formation de lactones ou lactols. Les travaux réalisés dans ce domaine, ainsi que l'utilisation de ces stratégies ont été regroupés dans une revue récente de Hsung.⁷ La figure 2 résume les approches les plus couramment utilisées.

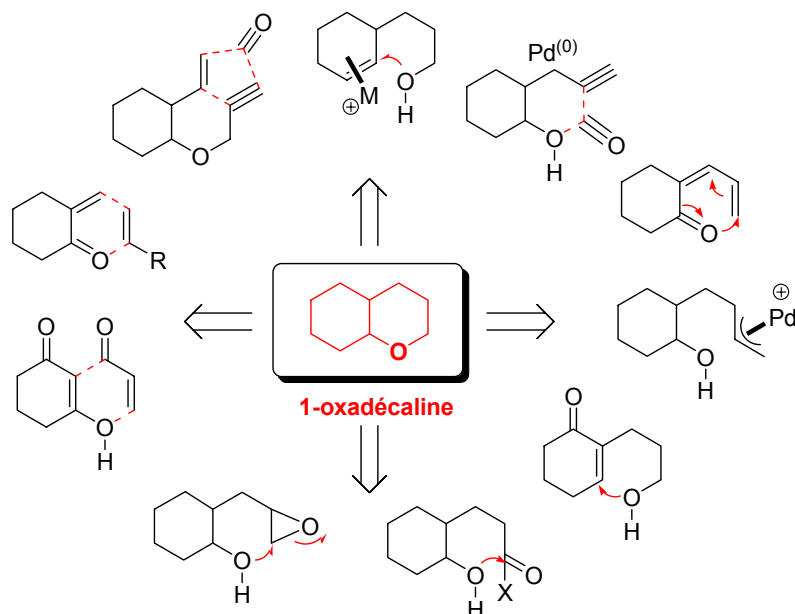


Figure 2. Principales stratégies permettant l'accès aux 1-oxadécàlines.

▪ Approche synthétique

Des travaux préliminaires réalisés au laboratoire ont montré que des 2*H*-pyranes accolés à un cycle à six chaînons (et plus précisément des dihydro-2*H*-chroménones) pouvaient être obtenus par la condensation de β -dicétones cycliques avec des aldéhydes α,β -insaturés en présence d'acides phosphoriques. Une analyse rétrosynthétique sommaire (Schéma 1) montre que ces structures constituent des précurseurs avancés vers la synthèse de diverses 1-oxadécàlines.

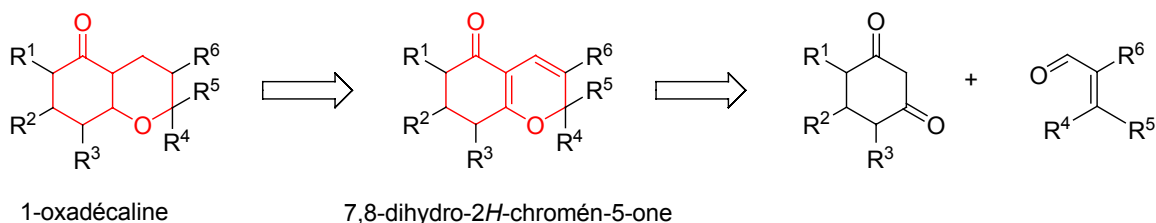


Schéma 1. Accès aux 1-oxadécàlines à partir de dihydro-2*H*-chroménones.

Après quelques rappels bibliographiques concernant les synthèses connues dans la littérature de 2*H*-pyranes et 2*H*-chroménones, nous présenterons donc dans ce chapitre notre nouvelle approche, catalysée à l'aide d'acides phosphoriques biaryliques.

Nous exposerons ensuite les différents tests de catalyse énantiosélective effectués au laboratoire, ainsi que les travaux précurseurs en matière d'hydrogénation catalytique permettant de conduire à des dérivés de type 1-oxadécalines à partir de ces structures.

Une partie supplémentaire sera ensuite consacrée à l'étude mécanistique de cette réaction, permettant d'expliquer cette régiosélectivité particulière. Enfin, nous montrerons que l'extension de cette réaction à des analogues azotés cycliques permet d'aboutir, d'après ce même mécanisme, à des dérivés de type tétrahydroquinolinones.

I. Nouvelle voie d'accès aux 2*H*-pyranes ou 2*H*-chroménones par catalyse acide.

1. Les 2*H*-pyranes et 2*H*-chroménones : Rappels bibliographiques

Il existe différentes méthodes permettant la synthèse de 2*H*-pyranes. Dans la plupart des cas, les substrats de départ sont des sels de pyryliums, des cétones acycliques insaturées, des 4*H*-pyranes ou encore des α -pyrones.⁸

La synthèse de 2*H*-pyranes demeure un domaine de recherche toujours en activité.⁹ La publication la plus récente à ce jour décrit la cyclisation d'un éther de propargyle et de vinyle catalysée par des sels d'argent.¹⁰ Au cours de cette synthèse l'ajout de sels d'argent en quantité catalytique permet de former un système allénique **I** (Schéma 3) qui se cyclise en présence de DBU pour conduire à un 2*H*-pyrane polysubstitué. On note cependant dans certains cas la formation d'un furane, provenant d'une cyclisation de type 5-exo. De plus, lorsque le groupement R³ est un noyau aromatique, la diénone **II** est suffisamment stable et ne conduit pas au dérivé furanique attendu.

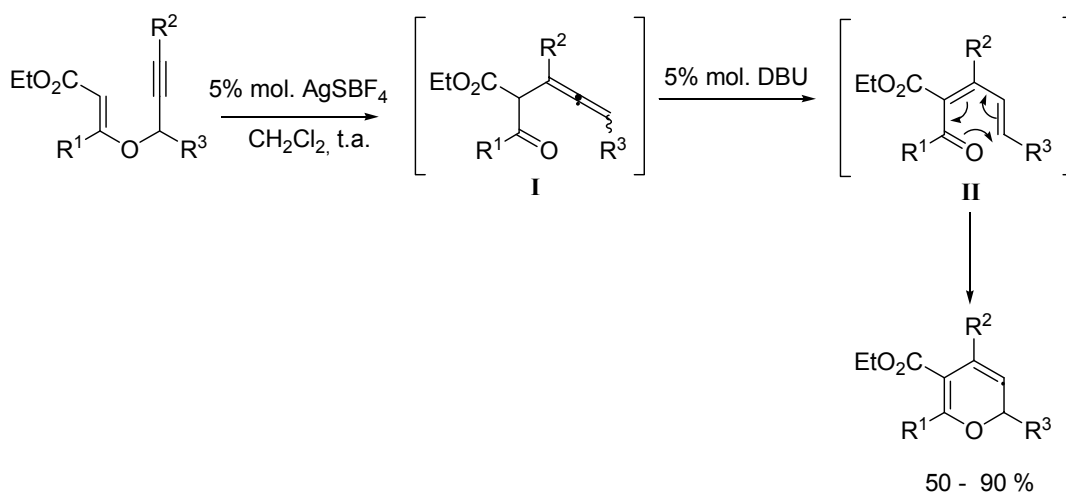


Schéma 2. Synthèse de 2*H*-pyranes via la formation d'allènes.

Plus classiquement, des chroménones ont été synthétisées par condensation de cétones α,β -éthyléniques sur des 1,3-dicétones cycliques.¹¹ Cette réaction a ensuite été étendue aux aldéhydes α,β -insaturés par Moreno-Mañas¹² qui a montré que dans ce cas, les chroménones attendus étaient formées en faible proportion (de 3% à 6%), accompagnés de nombreux

produits secondaires. Le schéma 3 rassemble les différents produits obtenus par condensation du crotonaldéhyde et de l'hydroxyméthylpyrone en présence d'acétate de pipéridinium. On remarque que la chroménone **V** peut être obtenue après cyclisation des adduits **III** et **IV**, résultant soit d'une C-alkylation selon un mode 1,2 (adduit **III**), soit d'une O-alkylation selon un mode 1,4 (adduit **IV**). On notera que le composé **VI** est obtenu après une C-alkylation selon un mode 1,4, et que les composés **VII** et **VIII** proviennent de réactions de polycondensation.

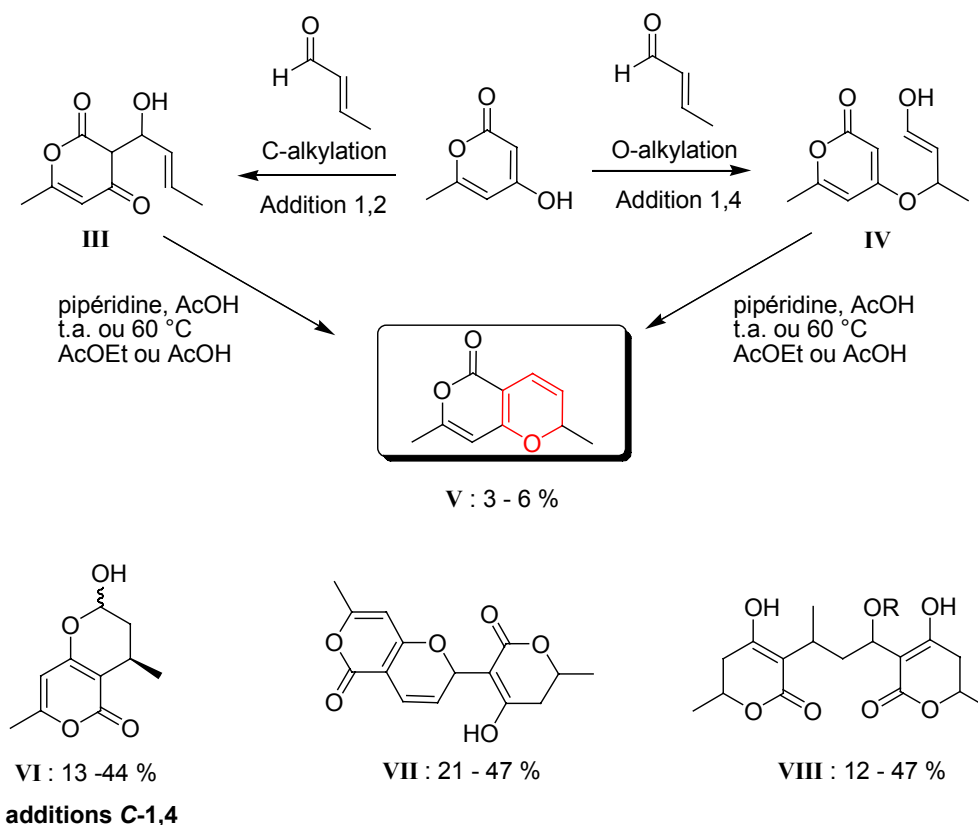


Schéma 3. Compétition lors de la réaction entre le crotonaldéhyde et la 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Cette réaction a été étudiée des années plus tard par Lee et Hsung, qui l'utilisèrent avec différents aldéhydes α,β -éthyléniques et dérivés dicarbonylés cycliques. La réaction n'est alors plus réalisée en présence de pipéridine, mais est catalysée par des acides de Lewis pour conduire aux chroménones correspondants avec de très bons rendements (Schéma 4).

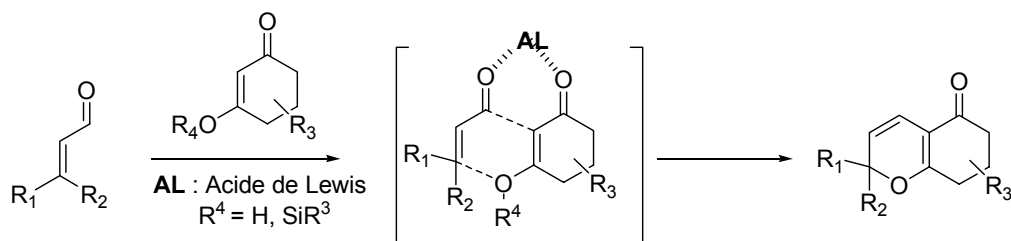


Schéma 4. Synthèse de 2H-chroménones par catalyse acide de Lewis.

Le système catalytique le plus efficace utilise le chlorure d'indium (InCl_3) à une concentration de 50% molaire. Après chauffage au reflux d'acétonitrile, les chroménones sont obtenues avec des rendements compris entre 40% et 74%.¹³ Ces travaux furent ensuite repris par Hsung, qui montra que dans le dichlorométhane à température ambiante et en présence d'un équivalent de $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, les 2H-chroménones étaient obtenues avec des rendements compris entre 49% et 95%.¹⁴

Par ailleurs, Hsung développa une version séquentielle de la réaction décrite par Moreno-Mañas par utilisation de divers sels d'iminium conjugués,¹⁵ formés *in situ* à partir des aldéhydes α,β -insaturés correspondants et de pipéridine (Schéma 5). Après 36 heures de chauffage à 85°C en tube scellé et sous argon, les 2H-chroménones sont obtenues avec des rendements compris entre 70% et 90%.

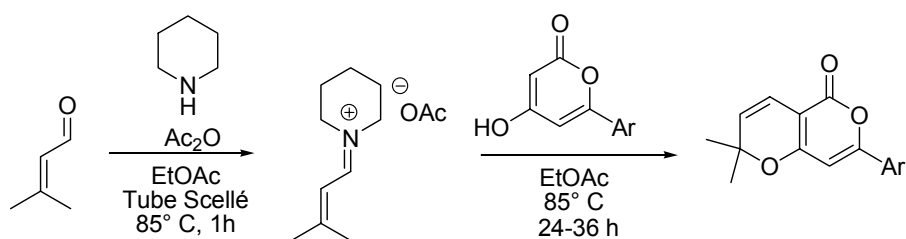


Schéma 5. Synthèse de 2H-chroménones via la formation de sels d'iminiums.

Cette approche met en évidence le rôle joué par la pipéridine dans la réaction de Moreno-Mañas et conduit aux produits souhaités sans utiliser de catalyseur métallique. Elle nécessite toutefois la manipulation de composés sensibles aux réactions d'hydrolyse comme les sels d'imminiums, entraînant donc parfois des pertes de rendement.

En 2005, de nouvelles avancées dans la chimie des pyranes sont apparues. Ainsi, en utilisant une méthode décrite initialement par Tietze¹⁶ qui fait intervenir le diacétate

d'éthylène diamine comme catalyseur, Lee a montré qu'il était possible d'accéder à des chroménones hautement fonctionnalisés en mettant en jeu des aldéhydes α,β -insaturés en présence de dérivés du resocinol¹⁷ ou d'hydroxyquinolones (Schéma 6).¹⁸

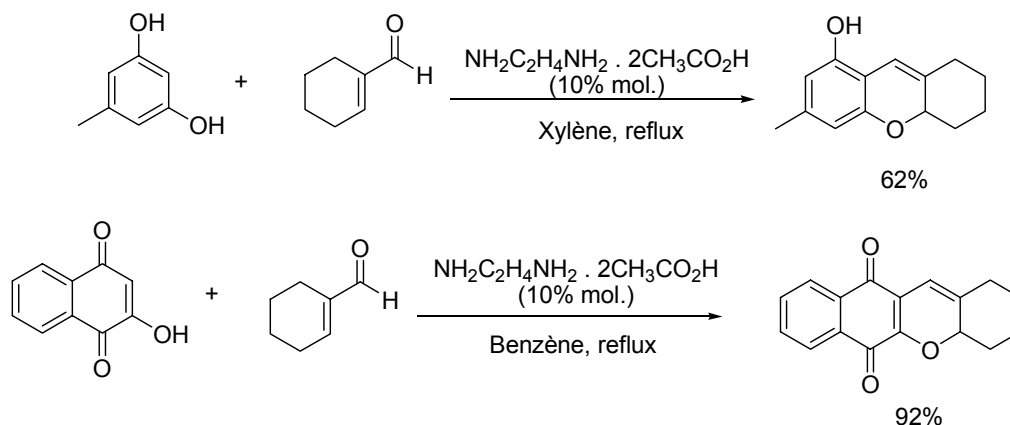


Schéma 6. Synthèse de 2*H*-chroménones par Lee.

Récemment, Rueping a également décrit la condensation de divers aldéhydes α,β -éthyléniques sur des 1,3-dicétones, en présence de dérivés chiraux du prolinol (Schéma 7). Dans ce cas, et de manière surprenante, il n'obtient pas les dérivés chroménones attendus, mais des hydroxyquinolones optiquement enrichies, résultant d'une addition de Michael sur un sel d'iminium formé *in situ*. Les rendements sont compris entre 50% et 83%, et les excès énantiomériques sont supérieurs à 90%.¹⁹ L'encombrement stérique de la position α de l'iminium interdit vraisemblablement l'addition 1,2, qui pourrait conduire à la formation d'une 2*H*-chroménone.

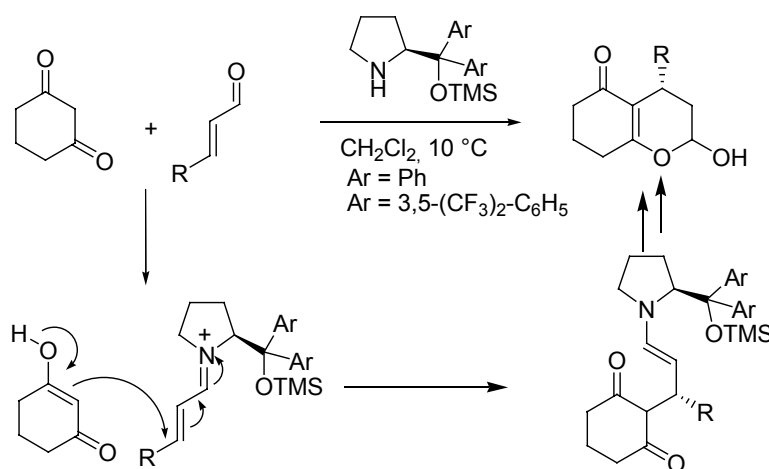


Schéma 7. Synthèse d'hydroxyquinolones par Rueping.

En présence de *L*-proline, Goswami a toutefois montré que cette même réaction pouvait conduire à des diénones conjuguées de configuration *E*, résultant cette fois d'une simple condensation de Knoevenagel (addition 1,2) (Schéma 8).²⁰ Comme expliqué précédemment (Schéma 2), cet intermédiaire pourrait conduire à la synthèse de 2*H*-chroménones.

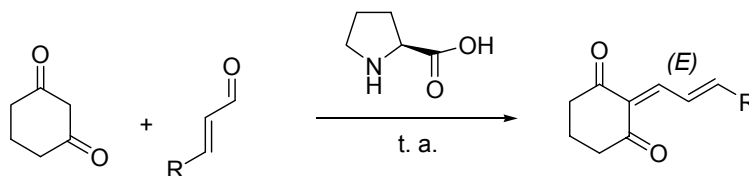
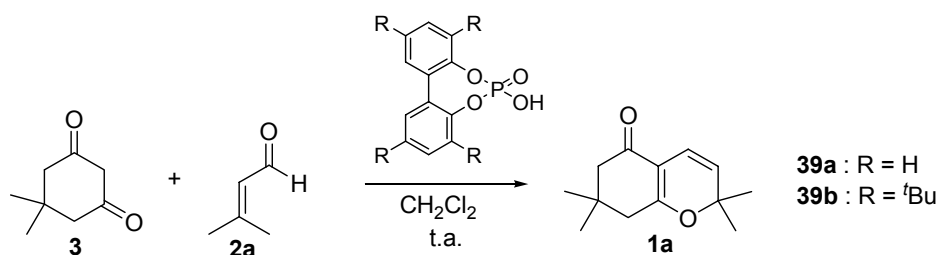


Schéma 8. Synthèse de diénones conjuguées par Goswami.

2. Synthèse de dihydro-2*H*-chroménones à partir de la dimédone : résultats

▪ 2.1. Rôle effectif des acides phosphoriques

Dans le cadre de notre étude, nous avons souhaité tester l'activité catalytique de différents acides de Brønsted, dont les acides phosphoriques, pour la synthèse de dihydro-2*H*-chroménones à partir d'aldéhydes α,β -éthyléniques et de dicétones cycliques. Pour cela, la 3,3-diméthyl-1,5-cyclohexandione (dimédone, **3**) a été mise en solution dans le dichlorométhane en présence de 1,2 équivalents de 3-méthyl-3-but-2-enal **2**, sans catalyseur. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on constate l'absence de produit formé (entrée 1, tableau 1). En revanche, l'ajout des acides phosphoriques **39a** et **39b** à une concentration de 5% molaire conduit au produit attendu **1a** avec des rendements respectifs de 70% et de 75% à température ambiante (entrées 2 et 3, tableau 1). D'autres acides de Brønsted, comme l'acide tétrafluoroborique, l'acide *p*-toluènesulfonique ou le *p*-toluènesulfonate de pyridinium à une concentration molaire de 15% ont également permis l'obtention des 2*H*-chroménones avec des rendements satisfaisants (entrée 4-6, tableau 1).



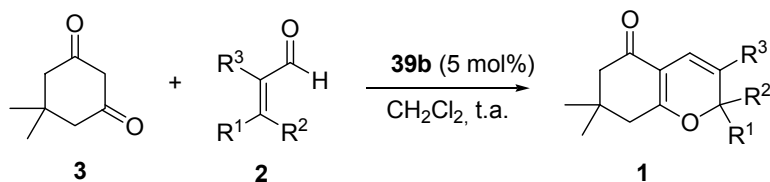
Entrée	Catalyseur	Rendement (%)
1	—	0
2	39a	70
3	39b	75
4	HBF ₄ ^a	70
5	PTSA ^a	65
6	PPTS ^a	60

Réaction réalisée en présence de 0.5 mmol de β-dicétone **3**, 0.75 mmol d'aldéhyde α,β-insaturé **2a**, 5 mol.% de catalyseur, CH₂Cl₂ (5 mL), Na₂SO₄ (1.05 mmol). ^a 15% mol. de catalyseur.

Tableau 1. Comparaison de différents acides de Brønsted pour la synthèse de la dihydro-2*H*-chroménone **1a**.

▪ 2.2. Extension à différents aldéhydes α,β-insaturés

Cette réaction a ensuite été appliquée à différents aldéhydes α,β-insaturés substitués en position 4 par différentes chaînes alkyles. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2. En présence du 2-méthyl-3-but-2-éнал **2b**, substitué en position C-3 (R³ = CH₃), la chroménone correspondante est isolée avec un rendement voisin de 75% (entrée 2). Avec d'autres aldéhydes disubstitués en position C-4, comme le 3-méthyl-3-but-2-éнал **2a** ou le citral **2c**, on observe la formation des adduits **1a** et **1c** avec des rendements respectifs de 75% et 95% (entrées 1 et 3, tableau 2). De manière surprenante, les aldéhydes monosubstitués en position C-4 comme le crotonaldéhyde **2d** ou l'octéнал **2e** conduisent aux composés attendus avec des rendements très modérés de 16% et 15%. Dans ce cas, on observe la présence de produits secondaires. De manière similaire, lors de l'utilisation du cyclohexéнал **2f**, seules des traces du produit souhaité ont pu être détectées en RNM ¹H (entrée 6). Enfin, dans le cas des aldéhydes aromatiques **2g** et **2h**, une charge de catalyseur de 15% molaire a été nécessaire pour fournir les produits attendus avec des rendements de 65% et 60% (entrées 7 et 8, tableau 2).



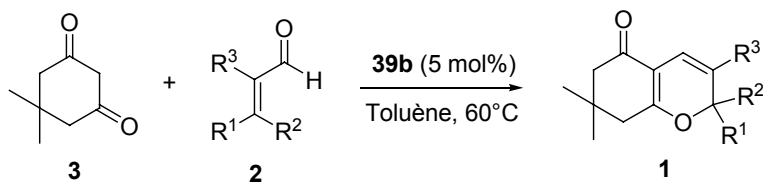
Entrée	Aldéhyde 2	Composé	Rendement(%)
1	2a	1a	73
2	2b	1b	73
3	2c	1c	95
4	2d	1d	16
5	2e	1e	15
6	2f	1f	traces
7	2g ^a	1g	65
8	2h ^a	1h	60

Réaction réalisée en présence de 0.5 mmol de β-dicétone **3**, 0.75 mmol d'aldéhyde α,β-insaturé, **39b** (5 mol%), CH₂Cl₂ (5 mL), Na₂SO₄ (1.05 mmol).^a Utilisation de 15 mol% de catalyseur.

Tableau 2. Variation des énaIs insaturés pour la synthèse des chroménones **1**.

Afin d'améliorer les résultats obtenus, nous avons fait varier certains paramètres de la réaction comme le solvant ou la température. En effet, le chauffage de la dimédone **3** et des aldéhydes **2a-f** dans le toluène à 60 °C a pu conduire aux chroménones **1a-f** correspondantes avec des rendements supérieurs compris entre 55% et 99% (tableau 3). Ainsi, les composés

1d-f, obtenus initialement avec des rendements inférieurs à 20% sont ici isolés avec des rendements compris entre 57% et 81% (entrées 4-6, tableau 3).

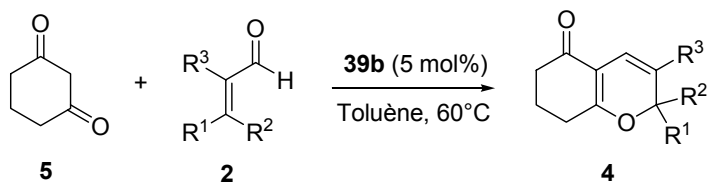


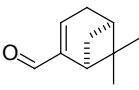
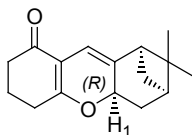
Entrée	Aldéhyde	Composé	Rendement (%)
1	2a	1a	88
2	2b	1b	79
3	2c	1c	99
4	2d	1d	78
5	2e	1e	81
6	2f	1f	57

Réaction réalisée en présence de 0.5 mmol de β -dicétone **3**, 0.75 mmol d'aldéhyde α,β -insaturé, **39b** (5 mol%), toluène (5 mL), Na_2SO_4 (1.05 mmol), 60° C.

Tableau 3. Synthèse des composés **1a-f** dans le toluène, à 60 °C.

Dans ces conditions optimisées, nous avons pu synthétiser différents analogues résultant de la condensation de la cyclohexane-1,3-dione **5** avec différents aldéhydes α,β -insaturés (**2a-e**) (tableau 4). Par comparaison avec la dimédone **3**, on observe une plus faible réactivité du système. A titre d'exemple, les composés **4b** et **4d** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 20% et de 48% (entrées 2 et 4, tableau 4) alors que dans les mêmes conditions opératoires, les adduits **1b** et **1d** (provenant de la réaction avec la dimédone) ont été obtenus avec des rendements respectifs de 79% et de 78%. En revanche, la 2*H*-chroménone dérivée du citral a pu être isolée avec un rendement de 90% (entrée 3, Tableau 4).



Entrée	Aldéhyde	Composé	Rendement (%)
1	2a	4a	74
2	2b	4b	20
3	2c	4c	90
4	2d	4d	48
5	2e	4e	77
6			50 (ed = 96%)
	2i	4i	

Réaction réalisée en présence de 0.5 mmol de β -dicétone **5**, 0.75 mmol d'aldéhyde α,β -insaturé, **39b** (5 mol%), toluène (5 mL), Na_2SO_4 (1.05 mmol), 60 °C.

Tableau 4. Synthèse des composés **4a** à **4i** dans le toluène à 60° C.

La réaction mettant en jeu la 1,3-dicétone **5** avec le (*R*)-(-)-myrténal **2i** a permis d'évaluer la diastéréosélectivité de la réaction. On constate ainsi la formation de la chroménone **4i** avec un rendement de 50% et un excès diastéréoisomérique mesuré par RMN ^1H supérieur à 95% (entrée 6, tableau 4). Une cristallisation lente dans l'éther diéthylique du composé **4i** a permis l'obtention d'un monocristal qui a été analysé par diffraction des rayons-X. Nous avons pu ainsi déterminer la configuration absolue du nouveau centre chiral qui s'avère être de configuration absolue *R*.

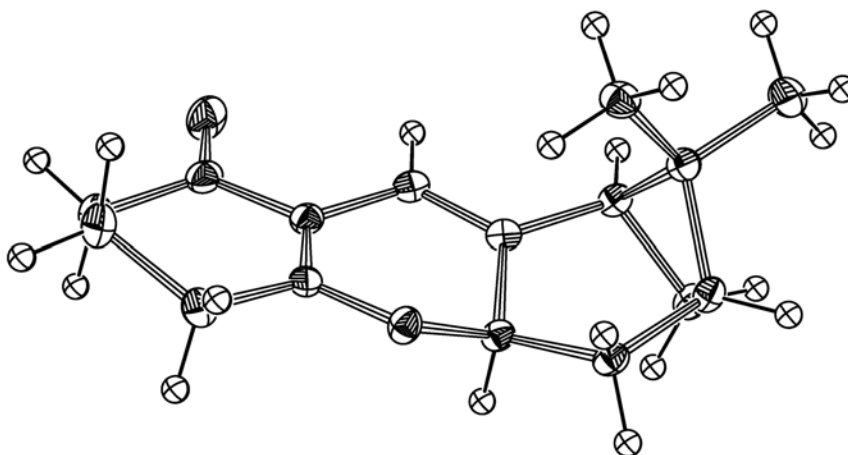


Figure 3. Structure radiocristallographique de la chroménone **4i**.

3. Extension à différentes 1,3-dicétones cycliques

Nous avons ensuite souhaité étendre cette réaction à deux hétérocycles présentant une fonction carbonyle masquée comme la 4-hydroxycoumarine **6** ou la 6-méthyl-4-hydroxypyrrone **7** (Figure 4).

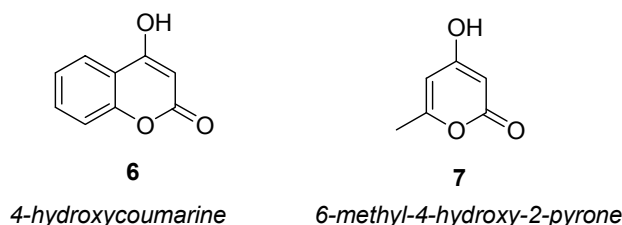
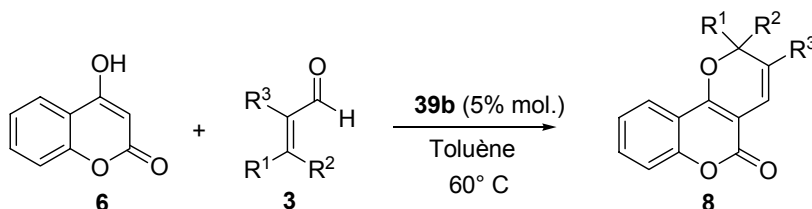


Figure 4. 1,3-dicétones cycliques **6** et **7**.

La condensation de la 4-hydroxycoumarine **6** et des aldéhydes **2a-f** a été réalisée par chauffage à 60 °C dans le toluène, en présence de l'acide phosphorique **39b** à une concentration de 5% molaire. Dans tous les cas, les rendements sont compris entre 90% et 95% (tableau 5). En revanche, la condensation de la 4-hydroxycoumarine **7** et du cinnamaldéhyde **2g** n'a pas conduit à la formation du chroménone **8g**. On observe dans ce cas la présence de nombreux produits secondaires.



Entrée	Aldéhyde	Composé	Rendement (%)
1	2a	8a	>95
2	2b	8b	90
3	2c	8c	>95
4	2d	8d	>95
5	2e	8e	>95
6	2f	8f	90
7	2g	8g	0

Réaction réalisée en présence de 0.5 mmol de β-dicétone **6**, 0.75 mmol d'aldéhyde α,β-insaturé, **39b** (5 mol%), toluène (5 mL), Na₂SO₄ (1.05 mmol), 60 °C.

Tableau 5. Synthèse des chroménones **9a-f**.

Bien que la plupart des produits synthétisés soient obtenus sous la forme d'huile, le pyrane **8a** a été cristallisé dans un mélange d'éther de pétrole et d'éther diéthylique pour conduire à des monocristaux dont la structure a été résolue par diffraction des rayons X (Figure 5).

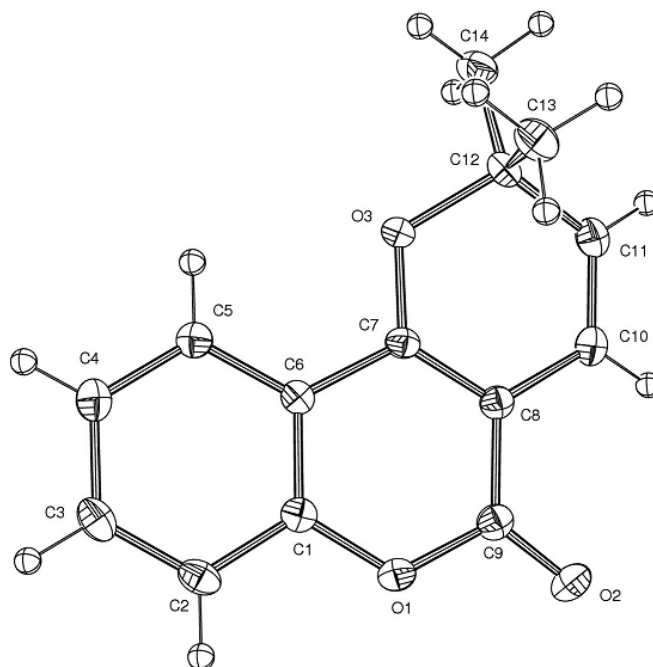
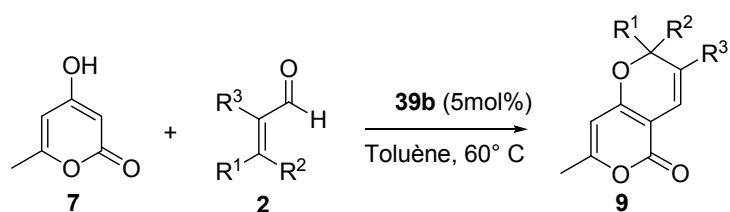


Figure 5. Structure radiocristallographique de la chroménone **8a**.

Dans le cas de la 6-méthylhydroxypyrrone **7**, les composés ont également été obtenus avec des rendements quantitatifs, à l'exception du composé **9g** dérivé du cinammaldéhyde, qui a été obtenu avec un rendement de 25% (entrée 7, tableau 6). La condensation avec le (*R*)-(-)-myrténal conduit à l'adduit **9i** avec un rendement de 52%. Dans ce cas, on constate un excès diastéréomérique de 88%, déterminé par RMN ^1H . La disposition relative des différents substituants a été déterminée par une expérience bidimensionnelle NOESY où l'on constate un couplage dipolaire dans l'espace entre le proton H_1 et les protons du pont méthylène, attestant de leur proximité géométrique. Ainsi le nouveau centre chiral formé au cours de la réaction possède une configuration absolue *R* (entrée 8).



Entrée	Aldéhyde	Composé	Rendement (%)
1	2a	9a	>95
2	2b	9b	>95
3	2c	9c	>95
4	2d	9d	>95
5	2e	9e	>95
6	2f	9f	>95
7	2g	9g	25
8	2i	<p style="text-align: center;">9i</p>	52 (d.e. = 88%)

Réaction réalisée en présence de 0.5 mmol de β -dicétone **7**, 0.75 mmol d'aldéhyde α,β -insaturé, **39b** (5 mol%), toluène (5 mL), Na_2SO_4 (1.05 mmol), 60° C.

Tableau 6. Synthèse des chroménones **9a-i**.

II. Approche énantiosélective.

Nous avons par la suite souhaité compléter cette étude par le développement d'une approche énantiosélective, en présence des acides phosphoriques **10a-e** dérivés du (*S*)-binol. Ces catalyseurs ont été testés dans une étude mettant en jeux la 4-hydroxycoumarine **6** et le crotonaldéhyde **2d**.

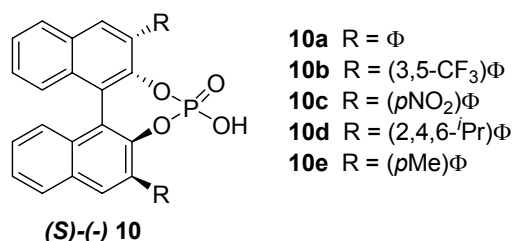
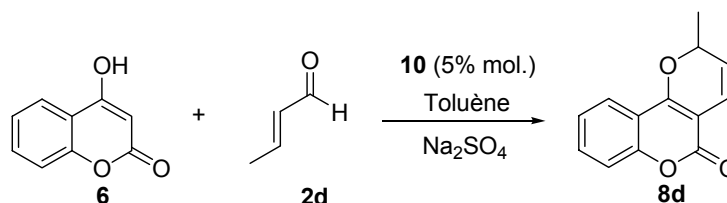


Figure 6. Acides phosphoriques chiraux **10a-e**.

Les excès énantiomériques sont mesurés par chromatographie liquide haute performance (HPLC), sur colonne Chiralpack[®] AD. La longueur d'onde du détecteur est fixée à 254 nm, et la phase mobile est constituée d'un mélange hexane / isopropanol (99 : 1), éluée avec un débit de 0,8 mL.min⁻¹. Les temps de rétention observés pour le composé **8d** sont respectivement de 17,0 min et 20,0 min pour chaque énantiomère.



Entrée	Catalyseur	Composé	Rendement (%)	e.e.(%) ^c
1	10a	8d	>95 ^a	<5
2	10b	8d	>95 ^a	7
3	10c	8d	>95 ^a	5
4	10d	8d	>95 ^a	<5
5	10e	8d	>95 ^a	<5
6	10b	8d	20 ^b	<5
7	10b	4d	60 ^b	Rac.

^a Réaction réalisée dans le toluène, à 40°C. ^b Réaction réalisée à température ambiante, 8 jours. ^c Les excès énantiomériques (*e.e.*) sont mesurés par analyse HPLC chirale.

Tableau 7. Approche énantiosélective pour la synthèse des chroménones **8d** et **4d**.

La réaction est réalisée dans le toluène à 40 °C, en présence de 5% molaire de catalyseur. Malgré de très bons taux de conversion, les excès énantiomériques n'excèdent pas 7% dans le meilleur des cas (tableau 7). En abaissant la température du mélange réactionnel, aucune amélioration de la stéréosélectivité n'est constatée, et on observe une chute importante du rendement qui n'est pas compensée par l'allongement du temps de réaction (8 jours, entrée 6, tableau 7). L'utilisation de la cyclohexane-1,3-dione (entrée 7) ne permet pas d'améliorer la stéréosélectivité de la réaction. Par ailleurs, des essais réalisés avec d'autres substrats ont tous conduit à l'obtention d'un mélange racémique.

III. Hydrogénation des dihydro-2*H*-chroménones.

Toujours dans le but d'obtenir des 1-oxadécailles substituées, nous avons entrepris l'hydrogénation catalytique des 2*H*-chroménones. Bien que l'étude ne soit pas complète, nous rapportons ici quelques résultats préliminaires.

1. Hydrogénation ménagée de chroménones

L'hydrogénation catalytique de noyaux 2*H*-chroménone a déjà été réalisée par Lee sur des dérivés de la naphthoquinone (Schéma 10).²¹ La réaction est effectuée en présence de Pd/C à 10% et d'une pression d'hydrogène de 10 psi ($\approx 0,7$ bar) dans l'acétate d'éthyle. Le dérivé hydrogéné est obtenu avec un rendement de 99%.

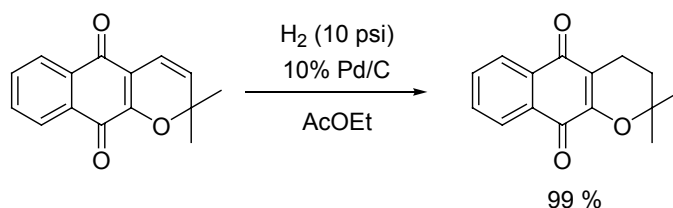


Schéma 10. *Hydrogénation de naphthoquinones selon Lee.*

L'hydrogénation de la dihydrochroménone **4a** a été effectuée en suivant ces conditions opératoires. Ainsi, la double liaison C3–C4 est réduite en présence de Pd/C à 10% sous une pression d'hydrogène de 2 bars dans l'acétate d'éthyle pendant 24 heures. Une étude complémentaire a montré que l'utilisation d'acide acétique comme solvant accélérerait efficacement la réaction. Le produit **11** a ainsi été obtenu avec un rendement de 70% après purification sur colonne de gel de silice (Schéma 11).

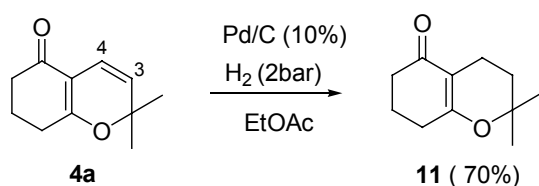


Schéma 11. *Hydrogénation ménagée du chroménone 4a.*

2. Hydrogénation totale de chroménones

L'hydrogénation de la chroménone **4i** a ensuite été effectuée dans l'acide acétique en présence d'une pression d'hydrogène de 10 bars. Ainsi, la réduction des deux doubles liaisons a été observée après 5 jours de réaction pour conduire à la 1-oxadécaline **12** avec un rendement de 52% (Schéma 12).

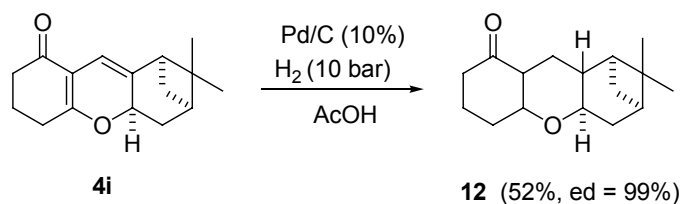


Schéma 12. *Hydrogénation complète de la chroménone 4i.*

Le composé **4i** (qui cristallisait sous la forme d'un seul diastéréomère) conduit également à **12** sous la forme d'un seul isomère géométrique, comme l'indique la présence de 16 signaux indépendants en RMN ^{13}C $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 3.33$ (c 1.08, CHCl_3)}. Les données RMN ^1H n'étant pas exploitables pour une analyse bidimensionnelle, nous n'avons pas été en mesure de définir la stéréochimie absolue des nouveaux centres chiraux formés.

Toutefois, la présence d'un seul diastéréomère peut s'expliquer par une hydrogénation en deux temps, qui consisterait tout d'abord à hydrogéner la liaison C3-C4, créant ainsi un centre stéréogène contrôlé en position C-3, qui orienterait par la suite l'hydrogénation de la seconde double liaison C-5-C-6.

IV. Etude mécanistique.

1. Mécanisme proposé pour la formation des dihydro-2*H*-chroménones

Il est possible d'expliquer la formation des 2*H*-chroménones selon deux voies de synthèse distinctes (Schéma 13) :

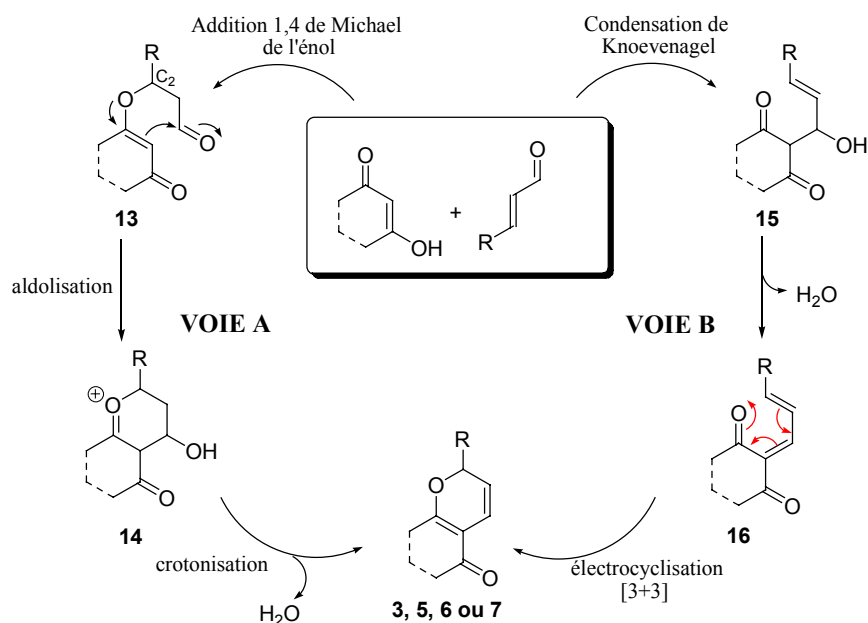


Schéma 13. Mécanismes proposés pour la synthèse de 2*H*-chroménones.

Selon la voie A, une addition de Michael de la forme énolique sur l'aldéhyde insaturé conduirait à l'adduit **13**, entraînant la formation de la chroménone attendue par une réaction d'aldolisation-crotonisation.

A l'inverse, la voie B débiterait par une condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et la β-dicétone, pour conduire à l'oxatriène **16** qui, par réaction électrocyclique de type [3+3], mènerait au dérivé 2*H*-chroménone.

Au cours de la réaction mettant en jeu le cinnamaldéhyde **2g** et la cyclohexanedione **5**, nous avons pu isoler, à température ambiante, un produit intermédiaire de couleur jaune vif. L'analyse par RMN ¹H du brut réactionnel a montré la présence de signaux caractéristiques de l'enchaînement éthylénique correspondant à l'oxatriène **16**. On note entre autre l'apparition de deux doublets résonnant respectivement à 7,31 ppm (*J* = 15.4 Hz) et 7,83 ppm (*J* = 12.0 Hz), ainsi qu'un doublet de doublet résonnant à 8,04 ppm (*J* = 15.4 Hz, *J* = 12.0

Hz). On observe également la présence de deux multiplets correspondant aux protons aromatiques (7.64-7.69 ppm (2 H), et 7.42-7.45 ppm (3H)) (Figure 7). La purification du brut réactionnel sur gel de silice a conduit à la dégradation totale du produit. Le chauffage à 60° C de ces intermédiaires conduit en revanche à la 2*H*-chroménone souhaitée.

La sensibilité de ces composés aux conditions opératoires demeure cependant inexpiquée. Seuls les aldéhydes aromatiques ont conduit à la détection des oxatriènes correspondants. On peut supposer que la conjugaison avec le cycle aromatique leur confère une plus grande stabilité, à l'inverse des dérivés aliphatiques qui se cyclisent probablement plus rapidement. Il faut noter que certaines études réalisées par l'équipe de Hsung ont également mis en évidence le passage par de tels dérivés à structure oxatriène.¹³⁻¹⁴

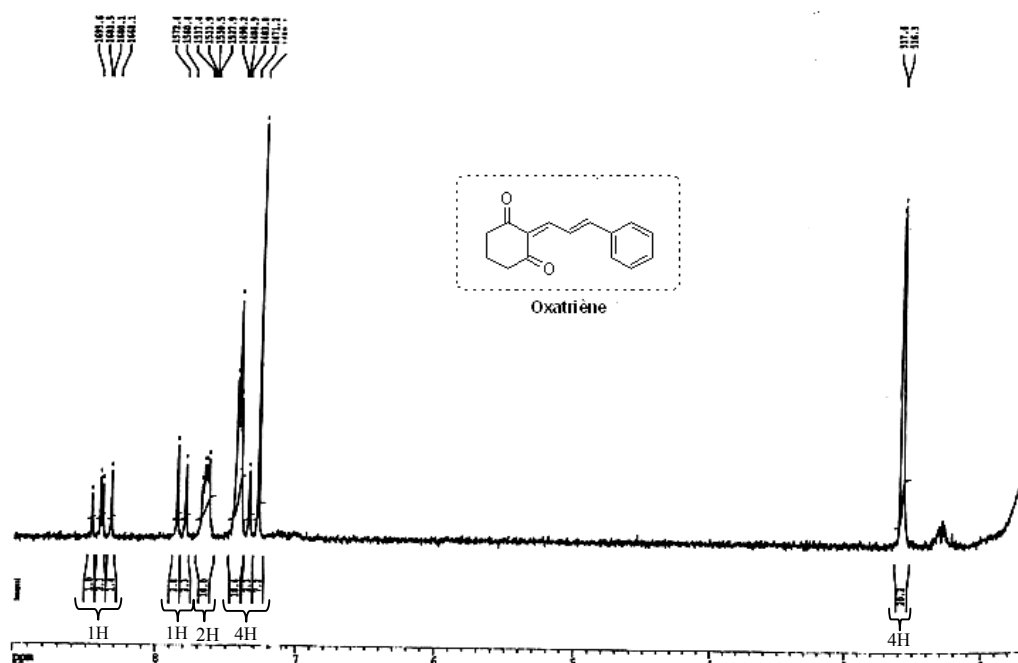


Figure 7. Spectre RMN 1H de l'oxatriène intermédiaire pour la formation de **4g**.

Ce mécanisme pourrait également expliquer le manque de stéréosélectivité de la réaction. En effet, d'après des travaux réalisés sur les réactions de fermentures électrocycliques,^{22,23,24} il apparaît que certaines oxo-électrocyclisations [3+3] se produisent sans l'aide de catalyseurs, mais seulement en présence d'un chauffage approprié. Il serait donc probable que la cyclisation de l'oxatriène et donc, la formation du nouveau centre asymétrique, se fasse de façon thermique, et non *via* l'intervention du catalyseur chiral sensé induire la chiralité (Schéma 14).

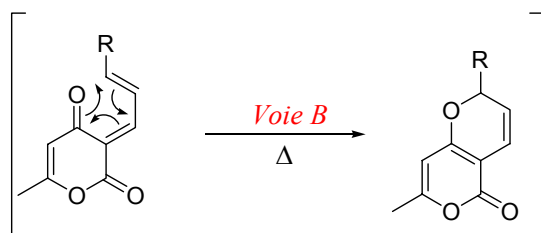


Schéma 14. Cyclisation thermique probable de l'oxatriène.

2. Comparaison de la régiosélectivité lors de l'utilisation de β -dicétones cycliques et acycliques

En 1969, Wolinski et Hauer²⁵ ont décrit la condensation du crotonaldéhyde **2d** sur l'acétoacétate d'éthyle **17**. La réaction est catalysée par ZnCl_2 et conduit majoritairement au 4H-pyrane **18**. Les auteurs soulignent l'instabilité de ce composé qui ne peut pas être purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ils ont également noté, qu'en présence de pipéridine, il était possible d'isoler l'adduit de Michael **20** constituant l'intermédiaire principal pour la synthèse du 4H-pyrane **18** (Schéma 15).

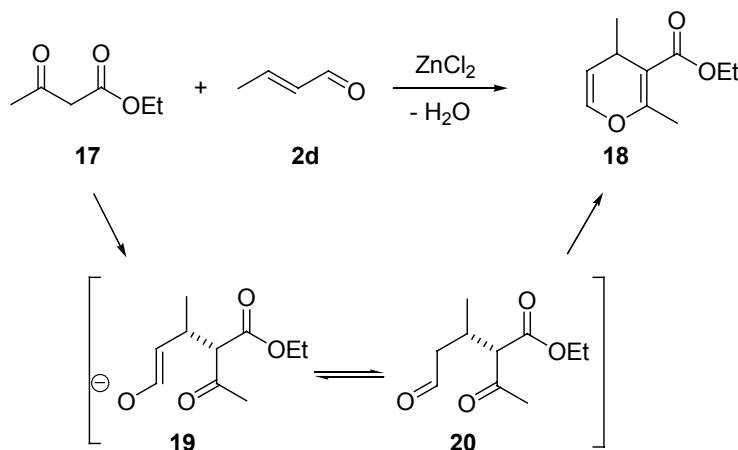


Schéma 15. Synthèse de 4H-pyranes par Wolinski et Hauer.

Cet exemple montre qu'en présence de β -dicétones acycliques, l'addition d'un aldéhyde α,β -éthylénique s'effectue selon une 1,4-addition de Michael conduisant à la formation de 4H-pyranes. Cette approche est donc différente de celle effectuée en série cyclique, pour laquelle on assiste plutôt à une condensation de Knoevenagel (Schéma 16).

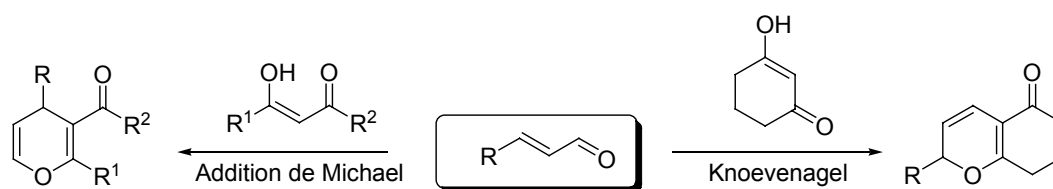


Schéma 16. Formation de dérivés 2*H*-pyranes vs 4*H*-pyranes.

V. Extension aux systèmes hétérocycliques azotés, vers la synthèse de tétrahydroquinolinones.

1. Généralités.

Suite aux travaux réalisés en série oxygénée, nous avons pensé que la condensation de diverses énamines cycliques avec des aldéhydes α,β -éthyléniques pouvait constituer une approche intéressante pour la synthèse de diverses tétrahydroquinolinones (Schéma 17). Ce type de système hétérocyclique entre par exemple dans la composition de nombreux produits naturels comme des alcaloïdes isolés de batraciens ou du milieu marin.

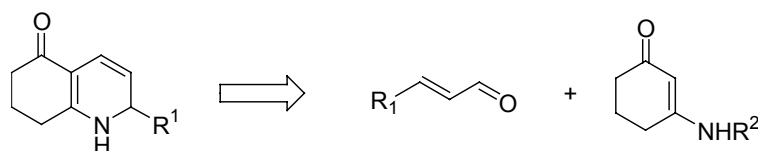


Schéma 17. Synthèse de tétrahydroquinolinones à partir d'énaminones cycliques.

L'énaminone **20** a été synthétisée par condensation de la 1,3-cyclohexanedione **5** sur la benzylamine en présence de FeCl_3 dans le dichlorométhane, à température ambiante.²⁶ Il est ainsi obtenu sous la forme d'un solide jaune vif, avec un rendement de 75% (Schéma 17).

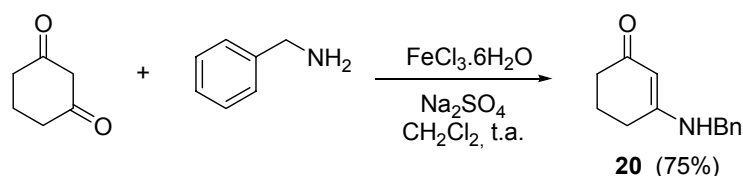
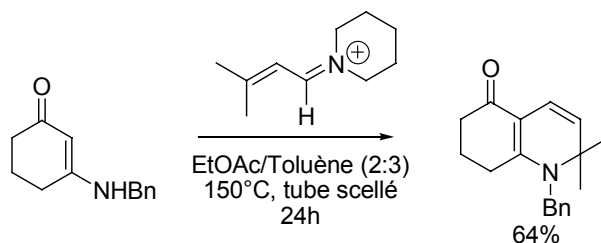


Schéma 18. Synthèse de l'énaminone cyclique **20**.

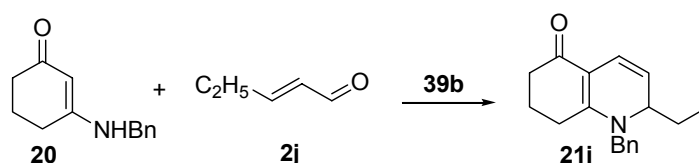
La condensation de cette énamine sur des sels d'iminium conjugués a déjà été étudiée par le groupe de Hsung.²⁷ Dans ce cas, la réaction est réalisée par chauffage à 150 °C en tube scellé sous argon. L'exemple mettant en jeu le dérivé 4-méthylbuténal **2a** conduit à la formation de la tétrahydroquinolinone attendue avec un rendement de 64% après 24 heures d'agitation (Schéma 18). Comme nous l'avons déjà mentionné, cette approche nécessite toutefois la synthèse préalable d'un sel d'iminium dont la manipulation reste délicate.

**Schéma 18.** Synthèse de tétrahydroquinolinones selon Hsung.

2. Synthèse de 1*H*-tétrahydroquinolinones

▪ 2.1. Optimisation des conditions de réaction

La condensation de l'énaminone **20** sur le penténal **2j** a été réalisée dans le toluène à température ambiante, en présence de l'acide phosphorique **39b**. L'analyse du brut réactionnel montre, à cette température, un taux de conversion nul (entrée 1, tableau 8). A 60 °C, nous constatons cependant la formation de la tétrahydroquinolinone **21j** avec un rendement de 40% après purification sur gel de silice (entrée 2). A 90 °C, ce même composé est obtenu avec un rendement de 70% après 7 heures de réaction. Il faut également noter que le toluène apparaît comme étant le meilleurs solvant, les essais réalisés en présence de solvants polaires comme le DMF, ou protiques comme l'éthanol, conduisent soit à la formation de produits de dégradation, soit à un taux de conversion nul.



Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)
1	Toluène	t.a.	—
2	Toluène	60	40 ^a
3	Toluène	90	70
4	Ethanol	90	—
5	DMF	90	0 ^a

Réaction réalisée en présence de 0.5 mmol de **20**, 0.75 mmol de pentenal, **39b** (5 mol%), toluène (5 mL), Na₂SO₄ (1.05 mmol) ^a La présence de nombreux produits secondaires est observée.

Tableau 8. Etude de solvant et de température pour la synthèse de **21j**.

Quelques aldéhydes α,β -éthyléniques caractéristiques comme le (–)-myrténal, le citral, ou le cinnamaldéhyde ont ensuite permis d’obtenir les tétrahydroquinolinones correspondantes avec de bons rendements. On note que l’utilisation d’aldéhydes peu encombrés conduit à des rendements compris entre 70% et 82%. A l’inverse, l’utilisation du (–)-myrténal conduit à la quinolinone **21i** avec un rendement de 30% et un excès diastéréoisomérique de 40%, déterminé par RMN ^1H .

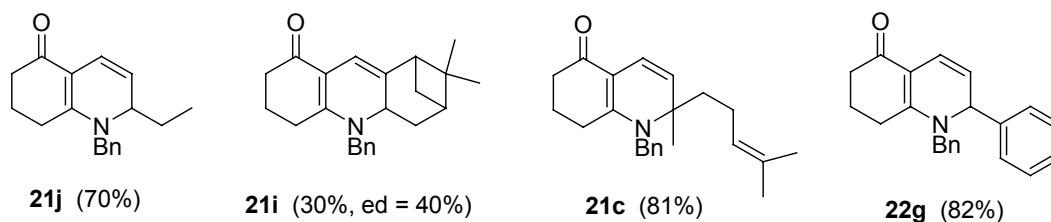


Figure 8. Synthèse de tétrahydroquinolinones par catalyse acide de Brønsted.

2.2. Tests de catalyse énantiosélective

Le composé **21g** a également été synthétisé en présence d’un acide phosphorique chiral dérivé du (*S*)-Binol. Les différents tests de catalyse énantiosélective effectués dans le toluène à 90 °C conduisent dans ce cas au produit attendu avec une conversion totale après 4 heures de réaction, mais sous la forme d’un mélange racémique (Schéma 19). Comme lors de la synthèse des dihydro-2*H*-chroménones, ceci pourrait s’expliquer par le fait que le catalyseur chiral n’interviendrait pas dans l’étape de formation du centre stéréogène.

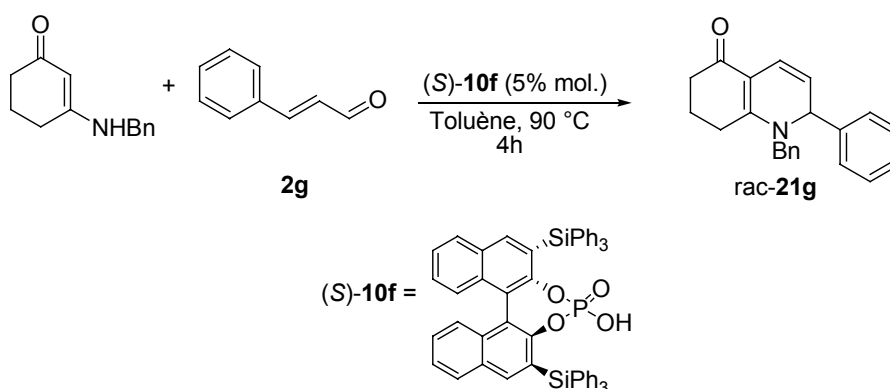


Schéma 19. Test de catalyse énantiosélective pour le composé **21g**.

Ces résultats mettent également en évidence la différence de réactivité des β -énaminones cycliques par rapport au β -énaminones ou énaminoesters acycliques. En effet, lors de la synthèse à température ambiante du dérivé **21b**, nous avons pu détecter par RMN ^1H la présence d'un dérivé de type azatriène. Nous pouvons donc dire sans ambiguïté que les β -énaminones et énaminoesters acycliques réagissent avec des aldéhydes insaturés selon une addition 1,4- de Michael pour former des 1,4-dihydropyridines (Chapitre 2) alors que les β -énaminones cycliques se condensent avec ces mêmes aldéhydes selon une addition de type Knoevenagel.

Conclusion

Cette étude a permis de mettre point une synthèse simple et efficace de diverses structures hétérocycliques oxygénées et azotées, comme des dérivés dihydro-2*H*-chroménones ou tétrahydroquinolinones, à partir d'aldéhydes α,β -éthyléniques et d'acides de Brønsted. Avec une faible charge catalytique (5% molaire), l'utilisation de l'acide phosphorique biarylique **39b** s'est avéré très efficace, et a conduit aux produits attendus avec de bons rendements, et selon des conditions plus simples à mettre en œuvre que celles préalablement décrites par Hsung.

Le schéma suivant résume les différentes approches réalisées :

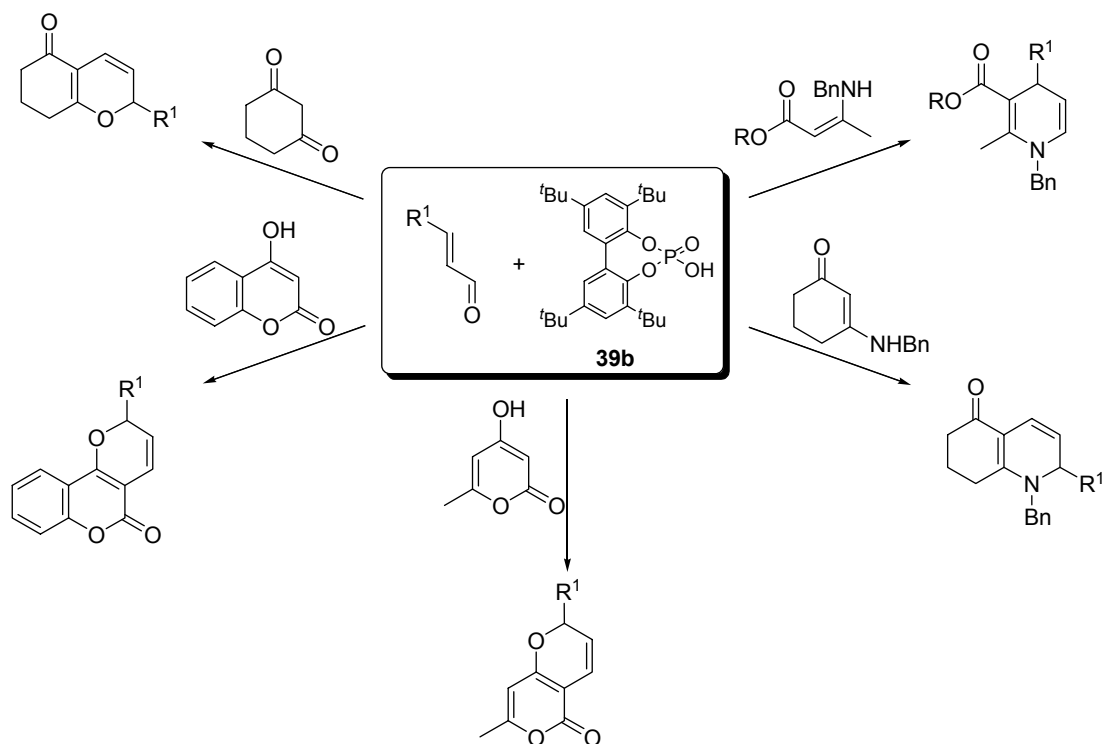


Schéma 20. Synthèse de divers hétérocycles par catalyse acide.

Cette étude a permis de montrer le manque de stéréosélectivité lors de l'utilisation de catalyseurs chiraux, ou l'absence de réactivité lors de l'utilisation d'aldéhydes aromatiques. Nous avons également observé la formation d'adduits primaires de type oxatriène, confirmant ainsi l'hypothèse d'une condensation de Knoevenagel suivie d'une électrocyclisation de type [3+3]. L'extension de cette réaction à des dérivés azotés a aussi permis de mettre en évidence

la différence de réactivité existant entre des dérivés β -énaminones ou β -dicétones cycliques et non cycliques. En effet, aussi bien en version azotée qu'oxygénée, les substrats cycliques ont ainsi tendance à conduire aux dérivés 1,2-dihydro, tandis que les substrats acycliques conduisent aux dérivés 1,4-dihydro.

L'hydrogénation des dihydro-2*H*-chroménones a ensuite été menée avec succès, et a permis l'accès à des dérivés mono- ou bis-hydrogénés, en fonction des conditions d'hydrogénation utilisées. Ces réactions sont dans l'ensemble diastéréosélectives, et rendent donc cette méthodologie particulièrement intéressante pour l'accès à des dérivés naturels à noyau oxadécaline.

Partie Expérimentale

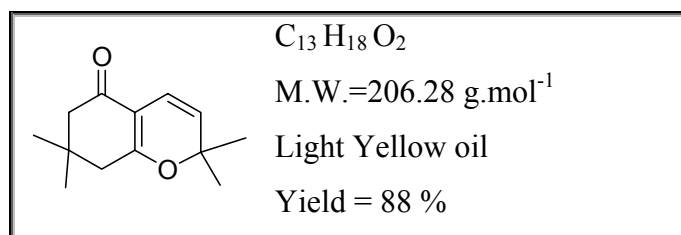
Experimental Section

General experimental procedure

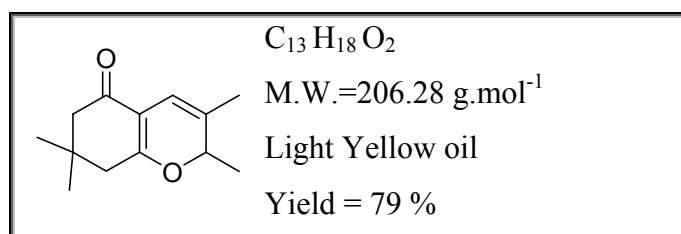
All manipulations were carried out under an inert atmosphere. CH_2Cl_2 and Toluene were distilled from CaH_2 and purged with Ar, opened/stored under Ar. High field NMR spectra experiments were performed on a multinuclear Bruker 500 MHz, 300 MHz or 200 MHz instrument (AVANCE 500, AM300WB and 200DPX). Chemical shifts are given in parts per million relative to tetramethylsilane (TMS) for ^1H and ^{13}C NMR spectra. MS analyses were performed at the "Centre Regional de Mesures Physiques de l'Ouest" (CRMPO, University of Rennes) on a high resolution MS/MS ZABSpec TOF Micromass Spectrometer. Elemental analyses were performed at the "Centre Regional de Mesures Physiques de l'Ouest" (C.R.M.P.O., University of Rennes). Unless specified, all reagents were of commercial grade. Specific optical rotation were registered by a polarimeter Perkin-Elmer 341 at 589 nm (sodium lamp). Hight Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyses were realised on Waters BreezeTM HPLC System, equipped with a Waters 151 Isocratic HLPC pump system and a Waters 2487 U.V. detector (254 nm). Chiral column used were Daicel Chiralpak AD or AD-H. Solvent used (hexane, heptane and isopropanol) were of HLPC grade. All Binol derivatives phosphoric acids described in this chapter are characterized in the Chapter 3 experimental section.

General procedure for the synthesis of dihydro-2*H*-chromenones.

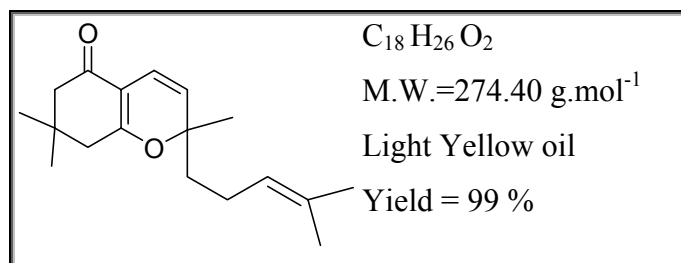
In a schlenk tube under argon, were successively introduced sodium sulfate (150 mg), phosphoric acid **39b** (5 % mol.), dry toluene (10 mL/mmol), the dicarbonyl compound (1 mmol) and the unsaturated aldehyde (1.2 equiv.). The solution was stirred at 60°C until completion by TLC analysis. The solution was then filtered through a Celite path, and concentrated under vacuum. The crude oily mixture was purified on silica gel by flash chromatography (eluent: petroleum ether/diethyl ether, 80/20).

2,2,7,7-tetramethyl-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (1a)

1H -NMR (200.131 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 1.09 (s, 6H, $CH_2C(CH_3)_2$), 1.41 (s, 6H, $O(CH_3)_2$), 2.28 (d, J = 3.9 Hz, 4H, CH_2), 5.25 (d, J = 9.9 Hz, 1H, $C(CH_3)_2CH$), 6.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H, CH). ^{13}C -NMR (75.45 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 28.4, 32.3, 42.5, 50.4, 79.8, 109.6, 115.8, 122.7, 170.1, 194.6. HRMS (EI^+) calcd for $C_{13}H_{18}O_2$ 206.13068, found m/z 206.1312.

2,3,7,7-tetramethyl-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (1b)

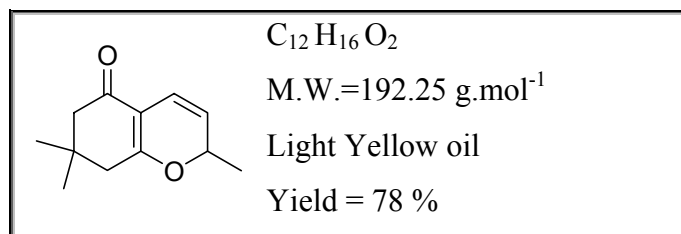
1H -NMR (200.131 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 1.08 (s, 6H, CH_3), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H, $(O)CH(CH_3)$), 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 4H, $2 \times CH_2$), 4.85 (q, J = 6.7 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, $(O)CH(CH_3)$), 6.21 (s, 1H, $CH_{\text{ethylenic}}$). ^{13}C -NMR (75.45 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 18.3, 18.7, 27.1, 28.3, 31.8, 49.7, 76.7, 109.0, 110.9, 127.5, 168.1, 194.6. HRMS (EI^+) calcd for $C_{13}H_{18}O_2$ 206.13068, found m/z 206.1313. HRMS (EI^+) calcd for $C_{13}H_{18}O_2$ 206.13068, found m/z 206.1313.

2,7,7-trimethyl-2-(4-methylpent-3-enyl)-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (1c)

1H -NMR (200.131 MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 1.06 ppm (s, 6H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.6-1.8 (m, 5H, $CH_3 + C H_2$), 1.92-2.01 (m, 2H, CH_2), 2.23 (s, 2H, CH_2), 2.25 (s, 2H, CH_2), 5.0-5.2 (m, 2H, $CH_{\text{ethylenic}}$), 6.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H, $CH_{\text{ethylenic}}$). ^{13}C NMR,

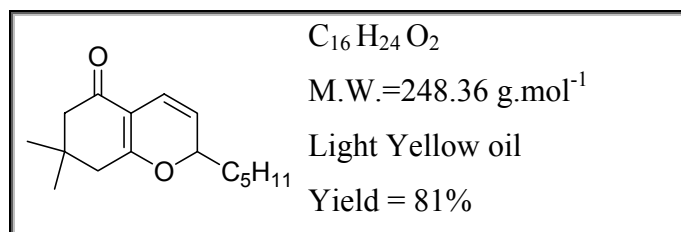
(75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 16.6, 21.5, 24.6, 26.5, 26.9, 31.2, 40.7, 41.4, 49.3, 81.5, 108.0, 115.2, 120.3, 122.6, 130.8, 169.7, 192.6. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₈H₂₆O₂ 274.19328, found m/z 274.1934.

2,7,7-trimethyl-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (1d)



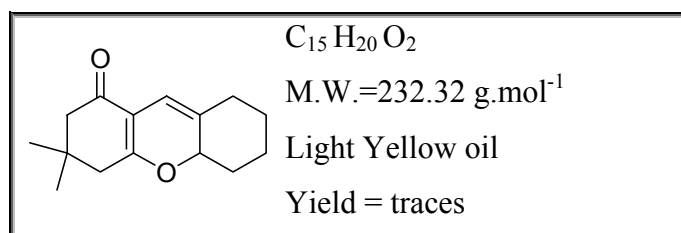
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.09 (s, 6H, CH₃), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃) 2.26-2.30 (m, 4H, CH₂), 4.97-5.03 (m, 1H, OCH(CH₃)), 5.30 (dd, J = 10.1 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, CH_{ethylenic}), 6.49 (d, J = 10.2 Hz, 1H, CH_{ethylenic}). ¹³C NMR, (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 22.6, 27.6, 28.5, 31.0, 40.7, 49.7, 77.8, 110.6, 117.2, 126.2, 173.4, 194.6. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₂H₁₆O₂ 193.1229, found m/z 193.1235 (M⁺H, C₁₂H₁₈O₂).

7,7-dimethyl-2-pentyl-2H-7,8-dihydro-chromen-5(6H)-one (1e)



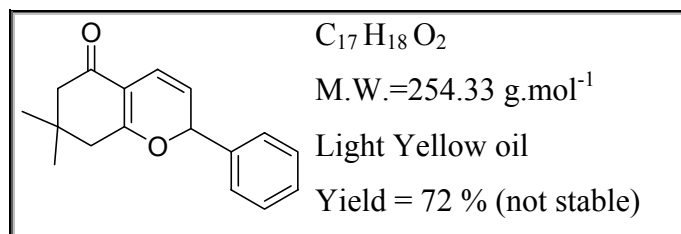
¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.88 (t, J = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 1.05-1.23 (m, 8H, CH₂), 1.64-1.67 (m, 2H, CH_{2Cy}), 2.23-2.26 (m, 4H, 2CH_{2Cy}), 4.86-4.89 (m, 1H, OCH(C₅H₁₁)), 5.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CH_{ethylenic}), 6.43 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CH_{ethylenic}). ¹³C NMR, (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 14.4, 22.9, 28.8, 32.5, 32.6, 36.1, 42.5, 50.7, 78.2, 110.7, 117.7, 117.9, 118.1, 171.6, 195. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₆H₂₄O₂ 248.17763, found m/z 248.1757.

3,3-dimethyl-3,4,5,7,8,10-hexahydro-2H-xanthen-1(6H)-one (1f)



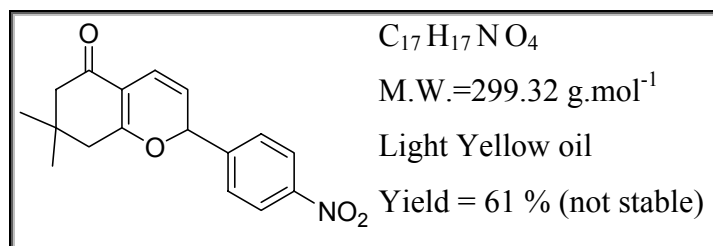
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.87-2.36 (m, 14H, CH_2), 4.95-5.03 (m, 1H, OCH), 6.10 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$) $^{13}\text{C-NMR}$ (75.455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 21.7, 27.0, 27.1, 27.9, 28.5, 32.0, 40.2, 50.3, 78.8, 106.3, 108.7, 126.4, 173.7, 194.4.

7,7-dimethyl-2-phenyl-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (1g)



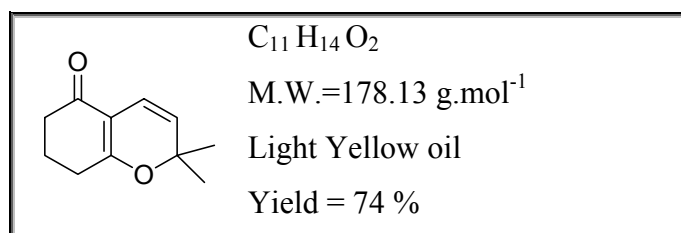
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.16 (s, 6H, 2x CH_3), 2.43 (s, 2H, CH_2), 2.61 (s, 2H, CH_2), 5.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $(\text{O})\text{CH}(\text{Ph})$), 6.42 (d, $J_{AB} = 16.85$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.65 (dd, $J = 4$ Hz, $J_{AB} = 16.85$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 7.41-7.93 (m, 5H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3): δ ppm = 20.4, 27.4, 51.2, 52.9, 77.9, 115.4, 125.8, 126.4, 126.7, 127.6, 128.3, 126.1, 150.6, 152.7, 196.6.

7,7-dimethyl-2-pnitrophenyl-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (1h)



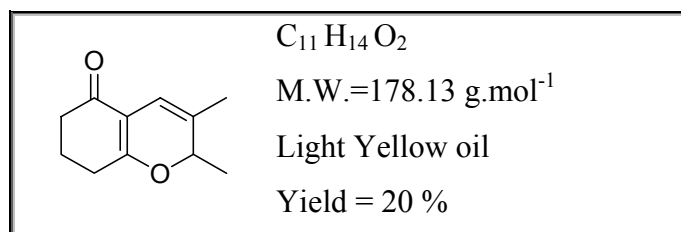
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.12 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 2H, CH_2), 2.56 (s, 2H, CH_2), 4.98-4.99 (m, 1H, $(\text{O})\text{CH}(\text{Ph})$), 6.39 (dd, $J = 4$ Hz, $J_{AB} = 15.8$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{H})(\text{Ph})\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.89 (d, $J_{AB} = 15.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 7.29-8.16 (m, 4H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3): δ ppm = 27.5, 30.4, 45.1, 45.8, 76.2, 114.9, 123.5, 124.4, 126.6, 127.8, 132.0, 133.6, 132.2, 148.1, 188.4, 189.0.

2,2-dimethyl-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (4a)



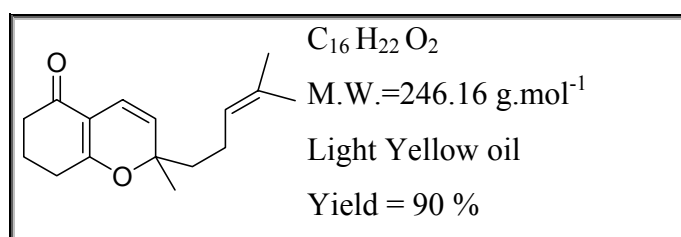
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.42 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.96-2.05 (m, 2H, CH_2Cy), 2.37-2.45 (m, 4H, CH_2Cy), 5.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.43 (d, J = 10.0 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 19.6, 27.4, 27.6, 28.7, 35.4, 78.7, 109.6, 114.8, 121.9, 170.6, 193.9. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 178.09938, found m/z 178.1000.

2,3-dimethyl-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (4b)



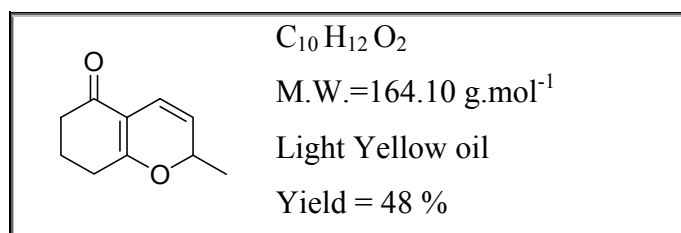
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 1.74 (s, 3H, CH_3), 1.94-2.04 (m, 2H, CH_2), 2.36-2.45 (m, 4H, CH_2), 4.83 (q, J = 6.3 Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 6.21 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 178.09938, found m/z 178.0900.

2-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (4c)



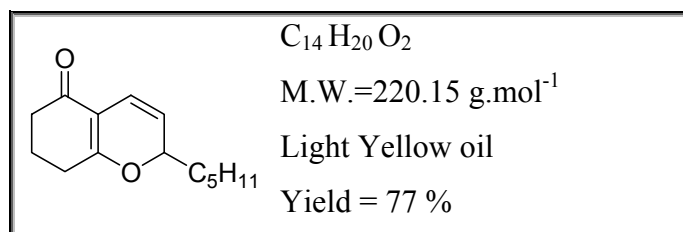
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.26 (s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)$), 0.28-0.29 (m, 8H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + \text{OC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)$), 0.31-0.32 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{Cy} + \text{CH}_2$), 0.35-0.36 (m, 4H, CH_2Cy), 5.07 (t, 1H, J = 5.8 Hz, $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$), 5.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 16.6, 19.6, 21.5, 24.7, 26.4, 27.6, 35.4, 40.7, 81.3, 109.2, 115.4, 120.6, 122.6, 130.9, 171.0, 193.8. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 246.16198, found m/z 246.1614.

2-methyl-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (4d)



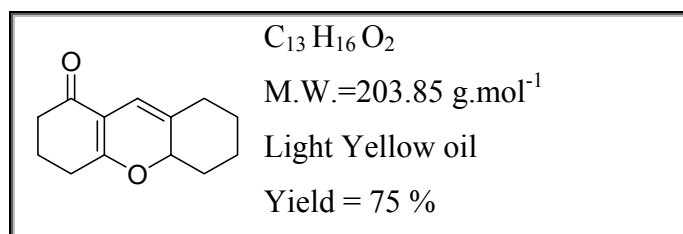
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 1.93-2.03 (m, 2H, CH_2), 2.38-2.45 (m, 4H, CH_2), 5.01-5.04 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 5.30 (dd, J = 10.3 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 164.08373, found m/z 164.0843.

2-pentyl-7,8-dihydro-2H-chromen-5(6H)-one (4e)



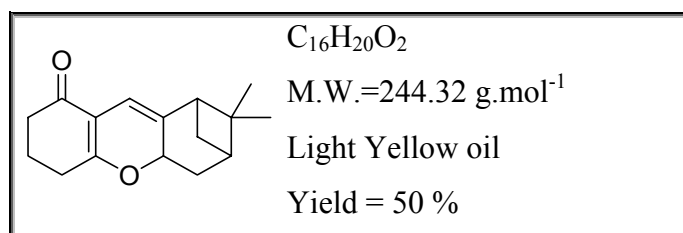
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.88 (t, J = 6.0 Hz, 3H, CH_3) 1.30-1.72 (m, 8H, CH_2), 1.92-1.98 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{Cy}}$), 2.37-2.40 (m, 4H, $\text{CH}_{2\text{Cy}}$), 4.86-4.90 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{C}_5\text{H}_{11})$), 5.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$) $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 12.9, 19.6, 21.50, 22.92, 27.29, 29.93, 30.57, 34.7, 35.4, 76.7, 116.5, 116.9, 171.6, 193.9. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 220.14633, found m/z 220.1477.

3,4,5,7,8,10a-hexahydro-2H-xanthen-1(6H)-one (4f)



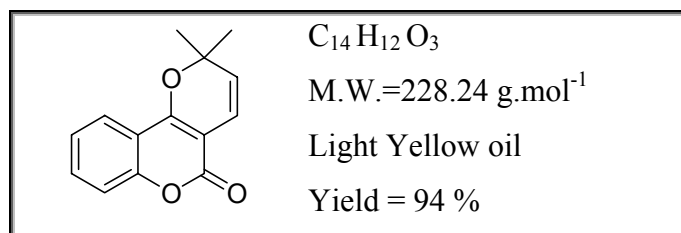
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.88-2.42 (m, 14H, CH_2), 4.92-5.00 (m, 1H, OCH), 6.11 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 19.73, 21.70, 26.83, 27.08, 27.10, 28.02, 36.34, 79.0, 101.5, 106.9, 127.2, 176.9, 196.0. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 203.85433, found m/z 203.79996.

(4i)



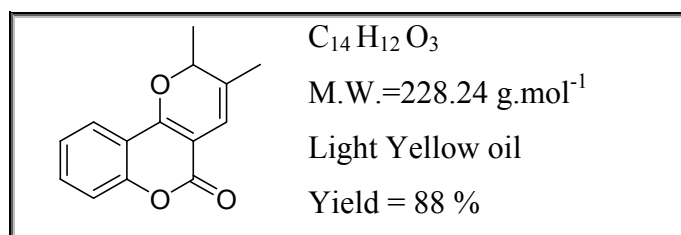
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 0.81 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.90-2.64 (m, 12H, $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 4.98 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, OCH), 6.05 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 21.2, 22.2, 25.8, 28.0, 30.0, 33.4, 37.0, 40.5, 42.2, 48.7, 72.3, 111.2, 114.8, 133.3, 172.4, 195.8. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 245.1542, found m/z 245.1531 (M^+H , $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$) d.r. 98 :2

2,2-dimethylpyrano [3,2-c]chromen-5(2H)-one (8a)

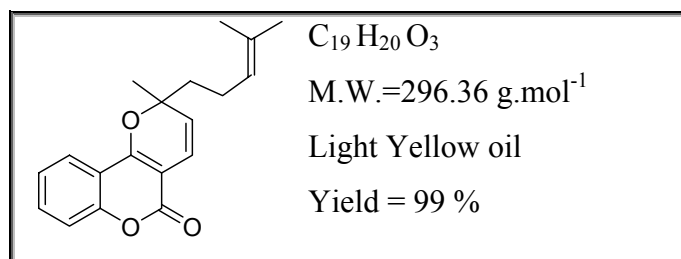


$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, DMSO): δ ppm = 1.52 (s, 6H, CH_3), 5.73 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.38 (d, $J = 10$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.64 (m, H_{Ar}), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.475 MHz, DMSO): δ ppm : 33.5, 86.3, 105.3, 120.4, 121.3, 122.1, 128.1, 130.0, 132.8, 138.3, 158.2, 163.6, 165.2. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 228.07988, found m/z 228.07864.

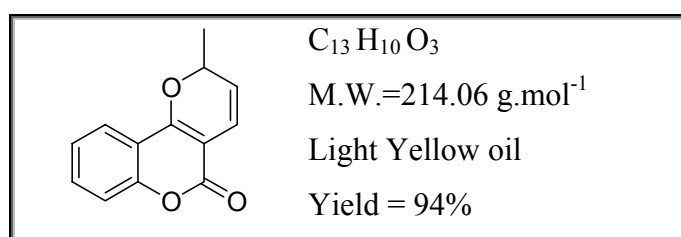
2,3-dimethylpyrano [3,2-c]chromen-5(2H)-one (8b)



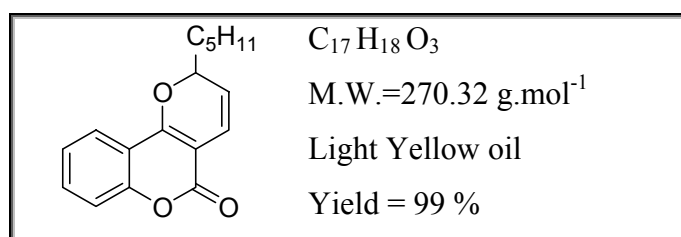
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, DMSO): δ ppm = 1.43 ppm (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.86 (s, 3H, CH_3), 5.15 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH), 6.19 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.55-7.7 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{Ar}). HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 228.07864, found m/z 228.0799. This compound has been already described by Appendino, G., Cravotto, G. ; Tagliapietra, S. ; Nano, G. M.; Palmissano, G. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1865.

2-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)pyrano [3,2-c]chromen-5(2H)-one (8c)

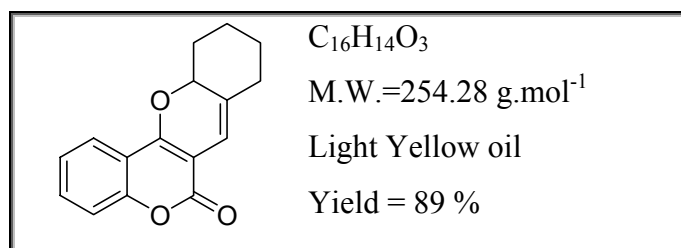
¹H-NMR (200.131 MHz, DMSO): δ ppm = 1.09 (s, 3H, CH₃), 1.5 (s, 6H, CH₃), 1.75 (m, 2H, CH₂), 2.0-2.18 (m, 2H, CH₂), 5.0-5.15 (m, 1H, CH_{ethylenic}-alkyl), 5.70 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH_{ethylenic}), 6.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH_{ethylenic}), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.55-7.7 (m, 1H, H_{Ar}), 7.8 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}). ¹³C NMR, (75,455 MHz, DMSO): δ ppm = 21.9, 26.5, 29.8, 31.4, 42.6, 87.6, 103.6, 119.1, 120.5, 120.8, 126.8, 128.1, 128.8, 130.4, 135.4, 136.9, 156.9, 162.7, 163.9. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₉H₂₀O₃ 296.14124, found m/z 296.1408.

2-methylpyrano[3,2-c]chromen-5(2H)-one (8d)

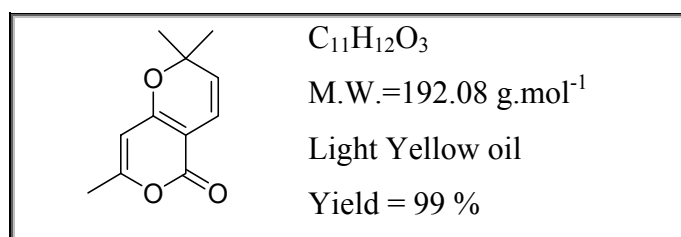
¹H-NMR (200.131 MHz, DMSO): δ ppm = 1.48 ppm (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 5.30-5.45 (m, 1H, CH), 5.77 (dd, J = 3.0 Hz, J = 10.0 Hz, 1H, CH_{ethylenic}), 6.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CH_{ethylenic}), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.60-7.70 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}). ¹³C NMR, (75,455 MHz, DMSO): δ ppm = 21.2, 75.2, 100.2, 114.6, 116.5, 116.6, 122.4, 123.6, 124.4, 132.6, 152.5, 158.5, 159.5. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₃H₁₀O₃ 214.06299, found m/z 214.0643. HPLC analyses : Column Chiralpak AD, eluant hexane/isopropanol (99/1), flow 0.8 mL:min, r.t. = 17.0, 20.0.

2-pentylpyrano [3,2-c]chromen-5(2H)-one (8e)

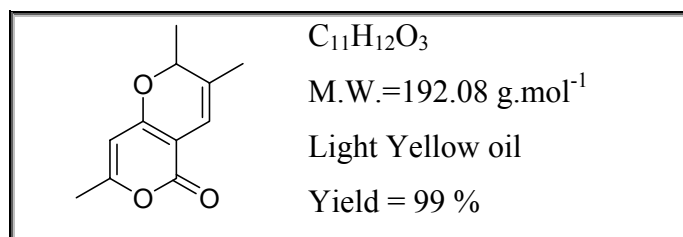
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, DMSO) δ ppm = 0.84-0.86 (m, 3H, CH_3), 1.28-1.35 (m, 6H, CH_2), 1.67 (m, 3H, CH_2), 5.23 -5.30 (m, 1H, CH), 5.78 (dd, , $J = 10.1$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.31 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 7.35-7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 7.66-7.79 (m, 2H, H_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, DMSO): δ ppm = 12.9, 21.5, 22.9, 30.4, 34.7, 77.0, 99.9, 114.2, 115.6, 117.1, 120.4, 121.6, 122.9, 131.0, 152.0, 158.4, 159.7. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 270.12559, found m/z 270.1256.

(8f)

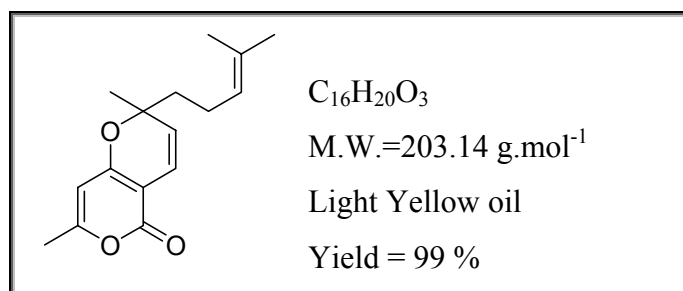
$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, DMSO) δ ppm = 0.50-2.30 (m, 8H, CH_2), 5.28-5.42 (m, 1H, CH_2CHO), 6.08 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 7.32-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.59-7.74 (m, 2H, H_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, DMSO), δ ppm 22.79, 25.32, 28.33, 79.20, 99.67, 114.12, 117.45, 115.30, 116.10, 123.10, 124.10, 130.23, 132.43, 150.99, 161.21, 163.41. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 254.09492, found m/z 254.09429.

2,2,7-trimethylpyrano[4,3-b]pyran-5(2H)-one (9a)

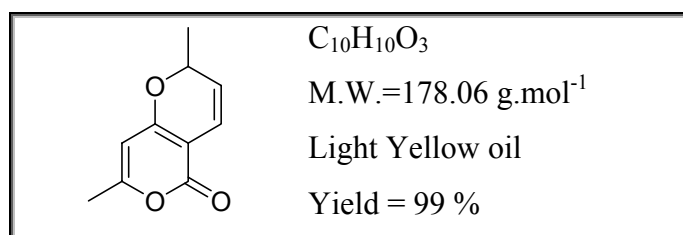
$^1\text{H-NMR}$, (200 .131 MHz , CDCl_3): δ ppm = 1.46 (s, 6H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 5.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 5.80 (s, 1H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.41 (d, $J=10.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 19.1, 28.3, 79.1, 96.8, 99.3, 115.2, 123.8, 161.4, 163.1, 163.1. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 192.07864, found m/z 192.0780.

2,3,7-trimethylpyrano[4,3-b]pyran-5(2H)-one (9b)

¹H-NMR, (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, (O)CH(CH₃)), 2.23 (s, 3H, (O)C(CH₃)), 2.38 (s, 3H, CH₃), 4.95 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, CH_{ethylenic}), 6.19 (s, 1H, CH_{ethylenic}). ¹³C NMR, (75.455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 13.1, 21.7, 28.4, 76.1, 97.9, 98.9, 111.4, 128.6, 161.2, 163.3, 163.3. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₁H₁₂O₃ 192.07864, found *m/z* 192.0795.

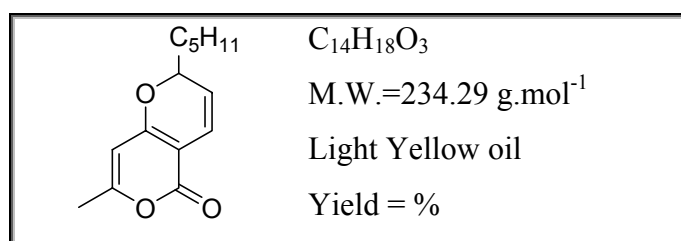
2,7-dimethyl-2-(4-methylpent-3-enyl)pyrano[4,3-b]pyran-5(2H)-one (9c)

¹H-NMR (200.131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 1.38 (s, 3H, (O)C(CH₃)(alkyl)), 1.55 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.63 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.76 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 2.04-2.10 (m, 2H, CH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃), 5.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH_{ethylenic}-alkyl), 5.33 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, C(alkyl)-CH_{ethylenic}), 5.80 (s, 1H, CH_{ethylenic}), 6.38 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH_{ethylenic}). ¹³C-NMR (75.455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 17.6, 20.6, 22.6, 25.7, 37.5, 41.8, 82.7, 97.6, 100.2, 116.8, 123.4, 123.6, 132.2, 162.3, 162.4, 164.5. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₆H₂₀O₃ 260.14124, found *m/z* 260.1424.

2,7-dimethylpyrano[4,3-b]pyran-5(2H)-one (9d)

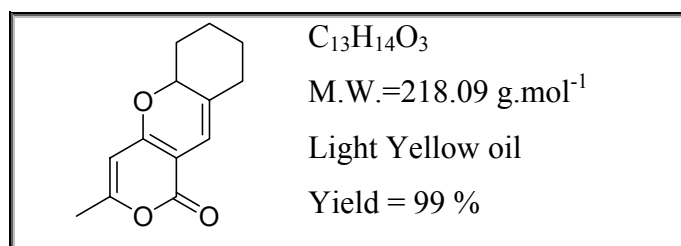
$^1\text{H-NMR}$, (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.47 (d, J = 6.5 Hz, CH_3), 2.23 (s, 3H, CH_3), 5.12-5.20 (m, 1H, CH), 5.43 (dd, J = 10.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 5.80 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 21.6, 21.7, 73.1, 99.1, 99.3, 116.6, 119.9, 160.1, 160.3, 165.4. **HRMS** (EI^+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ 178.06299, found m/z 178.0632.

7-methyl-2-pentylpyrano[4,3-b]pyran-5(2H)-one (9e)

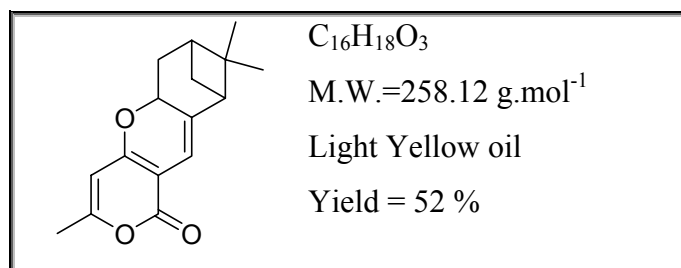


$^1\text{H-NMR}$ (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 0.88- 1.45 (m, 7H, CH_3 + CH_2), 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.23-2.27 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{Cy}$), 5.80 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 4.99-5.03 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{C}_5\text{H}_{11})$), 5.43 (dd, J = 10.1 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.46 (d, J = 9.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 14.4, 20.6, 22.9, 24.3, 31.9, 36.2, 58.0, 76.2, 91.1, 100.5, 118.3, 120.4, 163.0, 165.3. **HRMS** (EI^+) calcd for $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ 163.03952, found m/z 163.0379.

3-methyl-6,7,8,9-tetrahydropyrano[4,3-b]chromen-1(5aH)-one (9f)



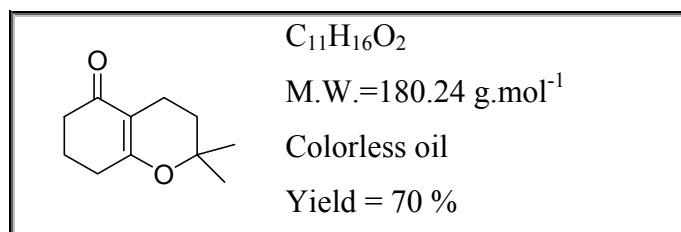
$^1\text{H-NMR}$, (200.131 MHz, CDCl_3): δ ppm = 1.13-2.12 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$), 2.21 (s, 3H, CH_3), 5.01-5.09 (m, 1H, CH), 5.73 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 6.09 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$). $^{13}\text{C NMR}$, (75,455 MHz, CDCl_3): δ ppm = 20.1, 24.5, 26.9, 33.1, 35.2, 79.7, 97.3, 99.8, 109.1, 133.1, 161.4, 162.6, 163.3. **HRMS** (EI^+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 218.09429, found m/z 218.0941.

(9i)

¹H-NMR, (200 .131 MHz, CDCl₃): δ ppm = 0.75 (s, 3H, (CH₃)₂), 1.26 (s, 3H, (CH₃)₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.62-2.62 (m, 6H, 2xCH₂ + 2xCH), 5.11-5.15 (m, 1H, (O)CH(alkyl)), 5.87 (s, 1H, CH_{ethylenic}), 6.12 (s, 1H, CH_{ethylenic}). ¹³C NMR, (75,455 MHz, CDCl₃): δ ppm = 13.1, 21.7, 28.3, 28.7, 30.7,39.1, 47.7, 70.9, 98.7, 100.6, 110.4, 134.5, 161.1, 160.7, 163.4. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₆H₁₈O₃ 258.12559, found *m/z* 258.1257. d.r. = 94/6.

Hydrogenation of compounds 4a and 4i.

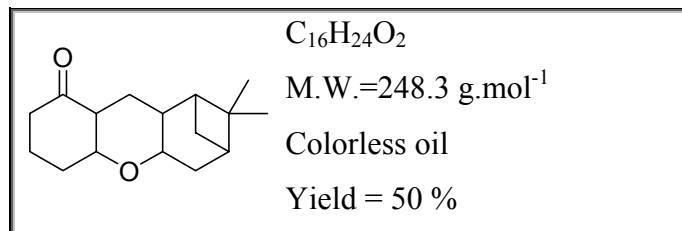
Activated 10% Palladium on carbon (10% in weight) was placed in a low-pressure hydrogenator in the presence of the chromenone (5 mmol) dissolved in 32 mL of acetic acid. The desired hydrogen pressure (10 psi (0.7 bars) or 100 psi (7 bars)) was applied, and the solution was stirred for 12 h. The catalyst was removed by filtration through a Celite bed and washed with dichlorométhane. The solvents were evaporated under reduced pressure, and the crude mixture was purified by column chromatography (petroleum ether/ diethyl ether, 90/10) to yield the expected hydrogenated compound.

2,2-dimethyl-3,4,7,8-tetrahydro-2H-chromen-5(6H)-one (11)

¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.20 (s, 6H, 2CH₃), 1.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, (CH₃)₂CH₂), 1.84-1.88 (m, 2H, CH₂), 2.16 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, (C^{1'})CH₂), 2.20-2.28 (m, 4H, C(O)CH₂ + C⁴(CH₂)). ¹³C NMR, (75,45 MHz, CDCl₃): δ ppm = 15.6, 20.9, 26.5, 29.1, 32.1,

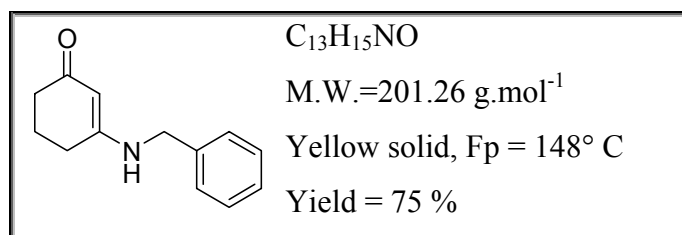
36.7, 53.4, 109.9, 170.4, 198.0. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 181.1228, found m/z 181.1229 ($\text{M}+\text{H}$, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$).

1-oxadecaline (12)



^1H -NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.13 (s, 3H, CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3), 1.50-1.92 (m, 8H), 2.00-2.37 (m, 8H), 3.49-3.56 (m, 2H, $\text{OC}^1\text{H} + \text{OC}^{1'}\text{H}$). ^{13}C NMR, (75.45 MHz, CDCl_3): δ ppm = 17.9, 21.8, 25.8, 27.9, 29.6, 31.8, 34.9, 38.5, 38.7, 40.4, 43.3, 45.4, 50.0, 68.9, 74.0, 213.9. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ 247.3605, found m/z 247.2293 ($\text{M}-\text{H}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2$) $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 3.33$ (c 1.08, CHCl_3) $\}$.

3-(benzylamino)cyclohex-2-enone (20)

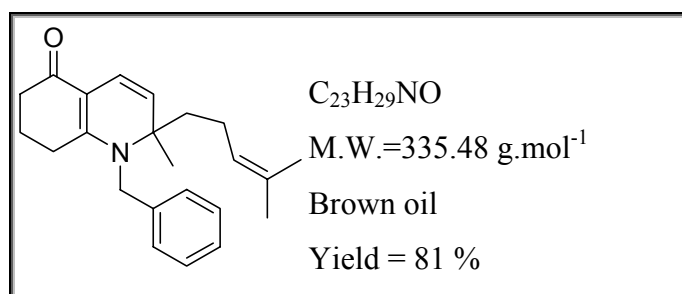


1g (8.92 mmol) of Cyclohexanedione **5**, $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 % mol.), and 100 mg of sodium sulfate were successively added in a dry schlenk under argon. The solids were then dissolved in 20 mL of dichloromethane and stirred for 5 minutes. Benzylamine (8.92 mmol, 0.96 g) was slowly added and the dark brown colored mixture was allowed to stir over the night. After completion, solvents were removed under vacuum and the crude oil was filtered over neutral alumina (eluent : dichloromethane / methanol, 90/10). Solvents were then removed and **20** was obtained as a bright yellow solid. ^1H -NMR (400.16 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.90-1.94 (m, 2H, CH_2), 2.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{NH})\text{CH}_2$), 2.36 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 4.18 (d, $J = 4.4$ Hz, $\text{CH}_2(\text{Ph})$), 5.11 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ethylenic}}$), 5.54 (bd, 1H, NH), 7.22-7.30 (m, 5H, H_{Ar}). ^{13}C NMR, (50.4 MHz, CDCl_3): δ ppm = 21.9, 29.4, 36.4, 46.9, 96.8, 127.5, 127.6, 128.7, 137.0, 165.3, 197.5. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ 202.1229, found m/z 202.1232 ($\text{M}+\text{H}$, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$).

General Procedure for the Synthesis of tétrahydroquinolinones 21

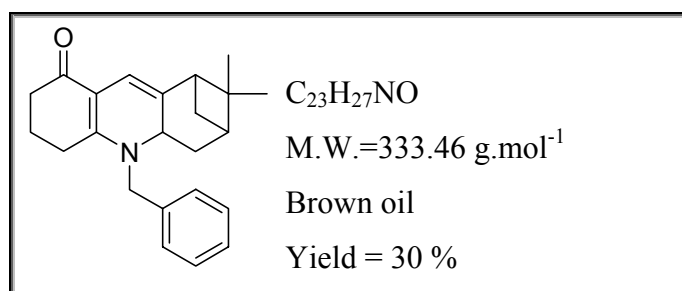
To previously dried sodium sulfates (150 mg) were successively added under argon, phosphoric acid **39b** (5 % mol.), toluene (5 mL), the benzyl aminocyclohexenone **20** (0.5 mmol) and the appropriated unsaturated aldehyde (0.6 mmol). The mixture was stirred at 90°C until completion by a TLC analysis. The solution was then filtered under a path of Celite and concentrated under vacuum. The crude oil was purified on silica gel by flash chromatography (eluent : petroleum ether / diethyl ether, 50/50, then, dichloromethane / methanol, 90/10).

benzyl-2-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)-1,2,7,8-tetrahydroquinolin-5(6H)-one (21c)



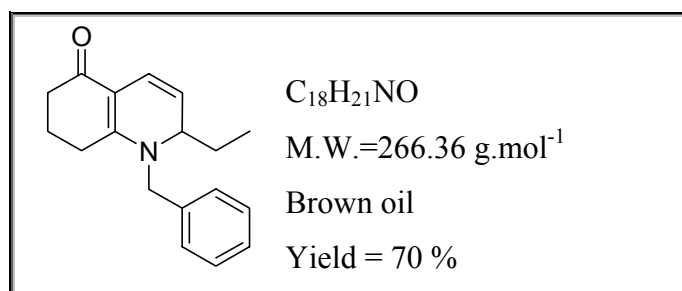
¹H-NMR (200.130 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.28 (s, 3H, -NC(R)(CH₃)), 1.58 (s, 3H, CH(CH₃)₂), 1.72 (s, 3H, CH(CH₃)₂), 1.77-2.43 (m, 10H, 5CH₂), 4.60 (AB, *J*_{AB} = 18.3 Hz, CH₂(Ph)), 4.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 5.11 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 6.76 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H_{ethylenic}), 7.20-7.42 (m, 5H, H_{Ar}). ¹³C NMR, (50.4 MHz, CDCl₃): δ ppm 18.1, 22.0, 22.9, 26.1, 27.4, 29.7, 31.8, 35.9, 42.4, 48.2, 63.2, 107.5, 119.9, 124.1, 125.7, 127.6, 127.9, 128.0, 129.3, 132.3, 138.8, 162.6, 192.0. HRMS (EI⁺) calcd for C₂₃H₂₉NO 336.2320 found *m/z* 336.2327 (M+H, C₂₃H₃₀NO).

benzyl-2-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)-1,2,7,8-tetrahydroquinolin-5(6H)-one (21i)



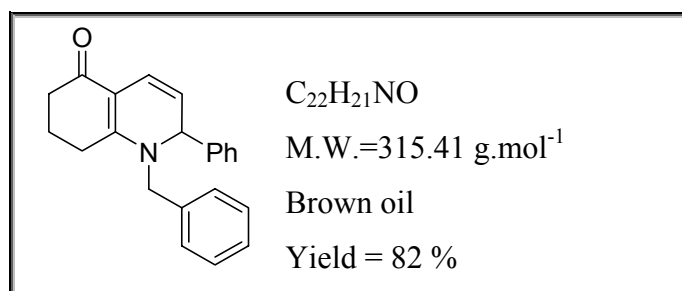
$^1\text{H-NMR}$ (200.16 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 1.27-1.46 (m, 4H, 2CH_2), 2.23-2.54 (m, 5H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 2.56-2.60 (m, 1H, $-\text{CH}$), 2.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, $\text{CO}(\text{CH}_2)$), 3.51 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{Ph})$), 4.70 (AB, $J_{AB} = 17$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{Ph})$), 6.34 (s, 1H, $\text{H}_{\text{ethylenic}}$), 7.24-7.32 (m, 5H, H_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$, (50.4 MHz, CDCl_3): δ ppm = 21.0, 25.2, 27.9, 31.7, 35.2, 39.3, 41.9, 48.0, 51.9, 68.1, 150.9, 112.2, 125.0, 126.6, 128.0, 136.4, 141.0, 109.0, 192.3.

1-benzyl-2-ethyl-1,2,7,8-tetrahydroquinolin-5(6H)-one (21j)



$^1\text{H-NMR}$ (200.130 MHz, CDCl_3) δ ppm = 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.69-1.97 (m, 4H, 2CH_2), 2.29-2.50 (m, 4H, 2CH_2), 3.94-4.00 (m, 1H, $\text{CH}(\text{ethyl})$), 4.60 (AB, $J_{AB} = 17.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{Ph})$), 5.2 (dd, $J = 5.1$ Hz, 9.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ethylenic}}$), 6.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ethylenic}}$), 7.21-7.42 (m, 5H H_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$, (50.4 MHz, CDCl_3): δ ppm = 7.1, 20.3, 25.6, 27.0, 34.5, 51.7, 60.2, 107.4, 112.2, 120.0, 124.9, 126.6, 128.0, 135.7, 159.6, 190.7. **HRMS** (EI^+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$ 266.3654 found m/z 266.2249 (M-H, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$).

1-benzyl-2-phenyl-1,2,7,8-tetrahydroquinolin-5(6H)-one (21g)



$^1\text{H-NMR}$ (400.16 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.92-1.97 (m, 2H, CH_2), 2.37 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.50-2.54 (m, 2H, $(\text{O})\text{CCH}_2$), 4.42 (AB, $J_{AB} = 16.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{Ph})$), 5.07 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, $\text{NCH}(\text{Ph})$), 5.23 (dd, $J = 4.6$ Hz, 9.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ethylenic}}$), 6.78 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{ethylenic}}$), 7.21-7.41 (m, 10H, H_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$, (50.4 MHz, CDCl_3): δ ppm = 21.7, 27.0, 35.9, 51.9, 64.7, 106.9, 115.8, 119.4, 126.5, 127.4, 128.2, 128.8, 129.4, 129.6, 136.3, 143.1, 160.6,

192.2. **HRMS** (EI^+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}$ 316.1692 found m/z 316.1701 ($\text{M}+\text{H}$, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}$).
HPLC analyses : Column Chiralpak AD-H, eluant n-heptane/isopropanol (80/20), flow 1.0 mL: min, r.t. = 8.7, 11.2.

X-ray Crystallographic Studies

Crystallographic data were collected on a APEX-II, Bruker-AXS diffractometer with graphite monochromated Mo- K_α radiation. Details are given in Table 5. The structures were solved by direct methods with SIR-97,²⁸ which revealed the non-hydrogen atoms of the molecules. Refinement was performed by full-matrix least-square techniques based on F^2 with SHELXL-97²⁹ with the aid of the WINGX³⁰ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. Figures were drawn with ORTEP-3 for Windows.³¹

	4i	8a
Formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$
Mol. mass	244.32	228.24
Cryst. Syst.	orthorhombic	monoclinic
Space group	$P2_1 2_1 2_1$	$P2_1/c$
$D_x [\text{Mg m}^{-3}]$	1.257	1.334
$a [\text{\AA}]$	6.0871(3)	7.9151(5)
$b [\text{\AA}]$	8.8078(5)	13.3763(8)
$c [\text{\AA}]$	24.0887(11)	11.2290(7)
$\alpha [^\circ]$	90	90
$\beta [^\circ]$	90	107.127(5)
$\gamma [^\circ]$	90	90
$V [\text{\AA}^3]$	1291.49(11)	1136.2(1)
Z	4	4
$F(000)$	528	480
$\mu [\text{cm}^{-1}]$	0.81	0.94
$\lambda (\text{Mo-}K_\alpha) [\text{\AA}]$	0.71073	0.71073
$T [\text{K}]$	100(2)	110(1)
Crystal size (mm)	$0.58 \times 0.31 \times 0.15$	$0.32 \times 0.30 \times 0.30$
Radiation	Mo- K_α	Mo- K_α
Max. $\theta [^\circ]$	27.45	27.45

Range of hkl	$-5 \rightarrow 7, -11 \rightarrow 10, -30 \rightarrow 31$	$-9 \rightarrow 10, -17 \rightarrow 16, -12 \rightarrow 14$
Reflection measured	20652	2468
Reflections independent observed	1705	1923
[$I > 2.0\sigma(I)$]		
Final R_1	0.0327	0.045
wR_2	0.0828	0.111

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- ¹ Pour l'isolation et les activités biologiques de l'arisugacin: a) S. Ōmura, F. Kuno, K. Otoguro, T. Sunazuka, K. Shiomi, R. Masuma, Y. Iwai *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 745. b) F. Kuno, K. Otoguro, K. Shiomi, Y. Iwai, S. Ōmura *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 742. c) F. Kuno, K. Shiomi, K. Otoguro, T. Sunazuka, S. Ōmura *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 748. d) K. Otoguro, F. Kuno, S. Ōmura *Pharmacol. Ther* **1997**, *76*, 45. e) K. Otoguro, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, N. Arai, T. Sunazuka, R. Masuma, Y. Iwai, S. Ōmura *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 50.
- ² M. Isaka, M. Tanticharoen, P. Kongsaree, Y. Thebtaranonth *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4803.
- ³ D. M. Roll, J. K. Manning, G. T. Carter *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 635.
- ⁴ a) S. V.Bhat, B. S. Bajwa, H. Dornauer, N. J. de Souza, H.-W. Fehllhaber *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1669. b) S. V.Bhat, B. S. Bajwa, H. Dornauer, N. J. de Souza *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 767.
- ⁵ Y. Kashiwada, K. Yamzaki, Y. Ikeshiro, T. Yamagishi, T. Fujioko, K. Mihashi, K. Mizuki, L. M. Cosentino, K. Fowke, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1559.
- ⁶ a) H. Tomoda, N. Tabata, D. J. Yang, I. Namatame, H. Tanaka, S. Ōmura, T. Kaneko *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 292; b) R. Obata, T. Sunazuka, Z. R. Li, Z. M. Tian, Y. Harigava, N. Tabata, H. Tomoda, S. Ōmura *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1133.
- ⁷ Y. Tang, J. Oppenheimer, Z. Song, L. You, X. Zhang, R. P. Hsung *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10785.
- ⁸ O. V. Drygina, A. D. Garnovskii, A. V. Kazantsev *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1985**, *21*, 3, 239.
- ⁹ M. Fan, Z. Yan, W. Liu, Y. Liang *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8204.
- ¹⁰ H. Menz, S. F. Kirsch *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4795.
- ¹¹ a) M. Ikawa, M. A. Stahmann, K. P. Link *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *6*, 902. b) M. Seidman, D. N. Robertson, K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *12*, 5193. c) M. Seidman, K. P. Link *J.*

Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 1885.

¹² a) P. de March, M. Moreno-Mañas, J. Casado, R. Pleixats, J. L. Roca, A. Trius *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1369. b) P. de March, M. Moreno-Mañas, J. Casado, R. Pleixats, J. L. Roca *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 85.

¹³ Y. R. Lee, D. H. Kim, J.-J. Shim, S. K. Kim, J. H. Park, J. S. Cha, C.-S. Lee. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 998.

¹⁴ A. V. Kurdyumov, N. Lin, R. P. Hsung, G. C. Gullickson, K. P. Cole, N. Sydorenko, J. J. Swidorski *Org. Lett.* **2006**, 8, 191.

¹⁵ a) R. P. Hsung, H. C. Shen, C. J. Douglas, C. D. Morgan, S. J. Degen, L. J. Yao *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 690. b) H. C. Shen, J. Wang, K. P. Cole, M. J. McLaughlin, C. D. Morgan, C. J. Douglas, R. P. Hsung, H. A. Coverdale, A. I. Gerasyuto, J. M. Hahn, J. Liu, H. M. Sklenicka, L.-L. Wei, L. R. Zehnder, C. A. Zifcick *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1733.

¹⁶ L. F. Tietze, U. Beifuss *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131.

¹⁷ Y. R. Lee, J. H. Choi, S. H. Yoon *Tet. Lett.* **2005**, 46, 7539.

¹⁸ Y. R. Lee, J. H. Choi, D. T. L. Trinh, N. W. Kim *Synthesis* **2005**, 18, 3026.

¹⁹ M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6329.

²⁰ P. Goswami, B. Das *Tet. Lett.* **2009**, 50, 897.

²¹ Y. R. Lee, J. H. Choi, D. T. Lan Trinh, N. W. Kim *Synthesis* **2005**, 18, 3026.

²² U. K. Tambar, T. Kano, J. F. Zepernick, B. M. Stoltz, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 345.

²³ a) C. Li, E. Lobkovsky, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 10484. b) C. Li, R. P. Johnson, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5095.

²⁴ a) M. Shoji, J. Yamaguchi, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3192. b) J. P. Malerich, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9554. c) J. P. Malerich, T. J. Maimone, G. I. Elliott, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6276.

²⁵ J. Wolinsky, H. S. Hauer *J. Org. Chem.* **1969**, 34 (10), 3169.

- ²⁶ R. Kaur Vohra, J-L. Renaud, C. Bruneau *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2005**, 70, 1943.
- ²⁷ a) R. P. Hsung, L-L. Wei, H. M. Sklenicka, C. J. Douglas, M. J. McLaughlin, J. A. Mulder, L. J. Yao *Org. Lett.* **1999**, 3, 509. b) L-L. Wei, R. P. Hsung, H. M. Sklenicka, A. I. Gerasyuto *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 8, 1517.
- ²⁸ A. Altomare, M.C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guargliardi, A. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 115–119.
- ²⁹ G. M. Sheldrick, *SHELX97*, Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2), University of Göttingen, Germany, **1998**.
- ³⁰ L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1998**, 30, 565–567.
- ³¹ L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 837–838.

Chapitre 5

Synthèse de tétrahydroisoquinoléines chirales naturelles par oxydation anodique.

Introduction

Les alcaloïdes du groupe des isoquinoléines constituent une famille de composés possédant une forte diversité structurale et des activités biologiques variées. Dans le but de déterminer leur structure et d'effectuer leur synthèse, les chimistes organiciens continuent de proposer de nouvelles voies d'accès et de nouveaux outils de synthèse permettant la formation de ce type de squelette. Rappelons que la morphine, l'émétine, ou la papavérine possèdent un noyau isoquinoléine, et que ces substances ont largement contribué au développement de la chimie organique (Figure 1).¹ Diverses synthèses racémiques et énantiosélectives ont donc été entreprises pour permettre la construction des unités structurales entrant dans la composition de ces alcaloïdes. Nombreuses d'entre elles ont par ailleurs fait l'objet d'une revue publiée par Chrzanowska et Rozwadowska en 2004.²

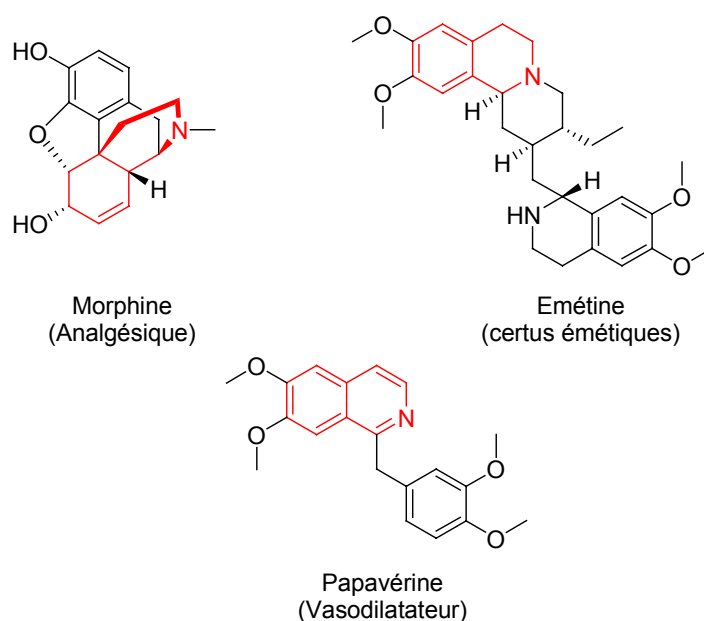


Figure 1. Structures de trois dérivés isoquinoléine connus.

Au cours des travaux décrits dans ce chapitre, nous nous sommes particulièrement intéressés à la description et à la synthèse de deux isoquinoléines naturelles, à savoir la (*S*)-(-)-Crispine et la (*R*)-(-)-Bernumicine. Ces synthèses ont été réalisées à partir de deux intermédiaires clés α -aminonitriles, préparés au laboratoire par une méthode de cyanation anodique.

I. Synthèse de la (S)-(-)-Crispine A.

En 2002, le groupe de Zhao a décrit la structure de quatre nouveaux alcaloïdes bioactifs possédant des noyaux de type isoquinoléine ou tétrahydroisoquinoléine.³ Ces composés ont été extraits et isolés à partir du *Carduus Crispus*, une variété de chardon collecté dans le sud-est de la Mongolie. Cette plante était autrefois utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des rhumes, les douleurs d'estomac ou les rhumatismes. Les études de caractérisation structurales ont ensuite conduit à proposer deux types d'alcaloïdes possédant un noyau isoquinoléine : les crispines A et B, formées d'un noyau pyrrolo-[2,1-a] isoquinoléine, ainsi que les crispines C et D, constituées d'un simple noyau isoquinoléine substitués par une chaîne à trois carbones porteuse d'un groupement guanidinyle. L'évaluation des activités biologiques de ces composés a montré que la Crispine B, entre autre, possédait de fortes propriétés cytotoxiques.

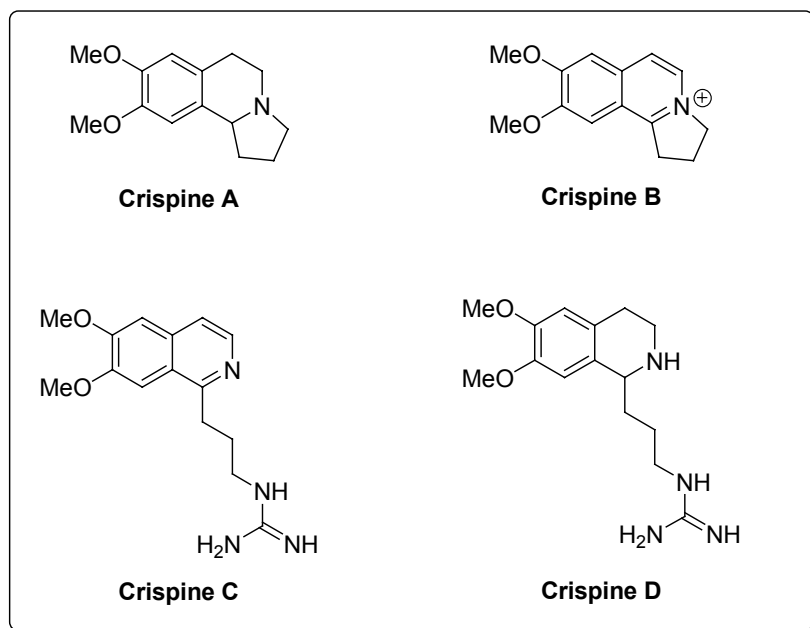


Figure 2. Les quatre isoquinoléines naturelles extraites du *Carduus Crispus*.

1. Rappels bibliographiques : Synthèse de la Crispine A▪ 1.1. Synthèse racémique

La synthèse racémique de la Crispine A fut réalisée bien avant qu'elle ne soit isolée et caractérisée. Ainsi, différents groupes ont proposé diverses voies de synthèse, basées notamment sur l'utilisation de divers sels d'iminium comme intermédiaire clef.⁴ La figure 3 ci-dessous représente les différents précurseurs utilisés pour ces synthèses dont la première a été reportée en 1931.

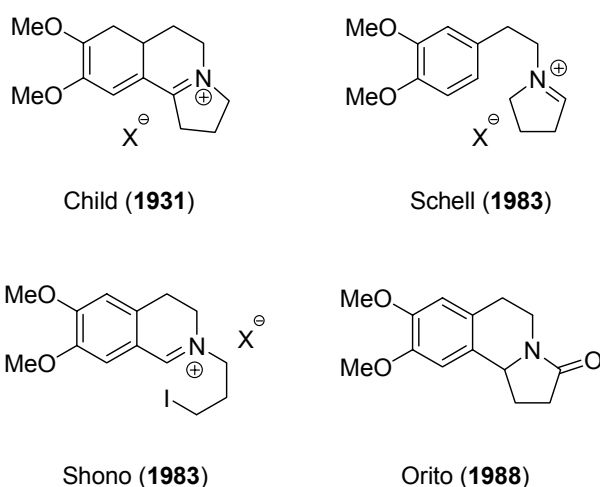


Figure 3. Précurseurs clés pour la synthèse de la (±)-Crispine A.

Dans les années 2000, de nouvelles méthodologies ont été reportées⁵ permettant l'accès à la Crispine A sous sa forme racémique. On peut notamment citer celles de Xu⁶ ou Coldham⁷ parues en 2008 et 2009, faisant intervenir des intermédiaires de type aminoalcools ou sulfones (Figure 4).

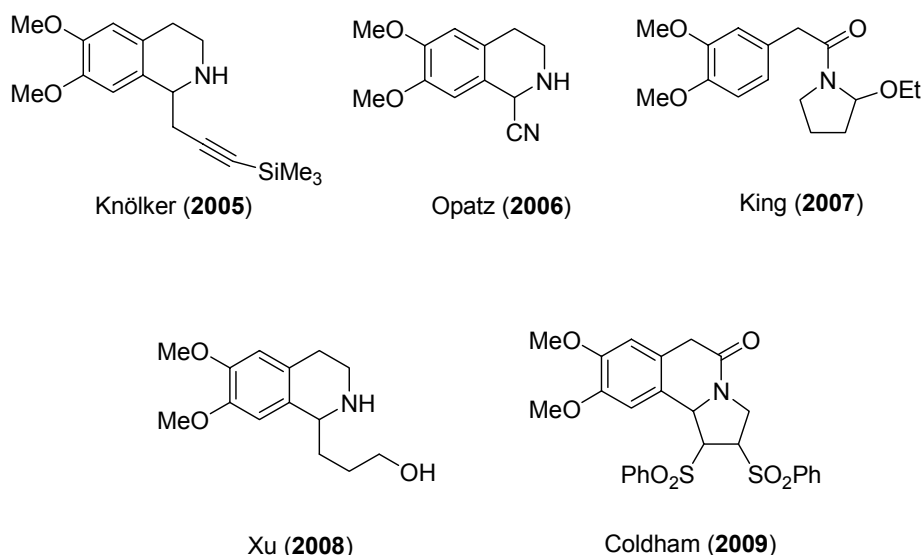


Figure 4. Précurseurs clés pour la synthèse de la (\pm)-Crispine A.

1.2. Synthèse énantiosélective

Certaines approches énantiosélectives pour la synthèse de la (+)-Crispine A ont également été réalisées au cours de ces dernières années. La première fut effectuée par le groupe de Chong, en 2006.⁸ Elle fait intervenir une réaction d'allylboration asymétrique par addition d'un allylboronate chiral dérivé du (*S*)-BINOL sur une dihydroisoquinoléine. Cette réaction conduit à l'amine homoallylique **I** avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique de 98% (Schéma 1). La cyclisation est ensuite réalisée grâce à la synthèse d'un aminoalcool intermédiaire par hydroboration (9-BBN puis $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$), qui est cyclisé par une réaction de Mistunobu intermoléculaire pour conduire à la (+)-Crispine A avec un rendement de 57%.

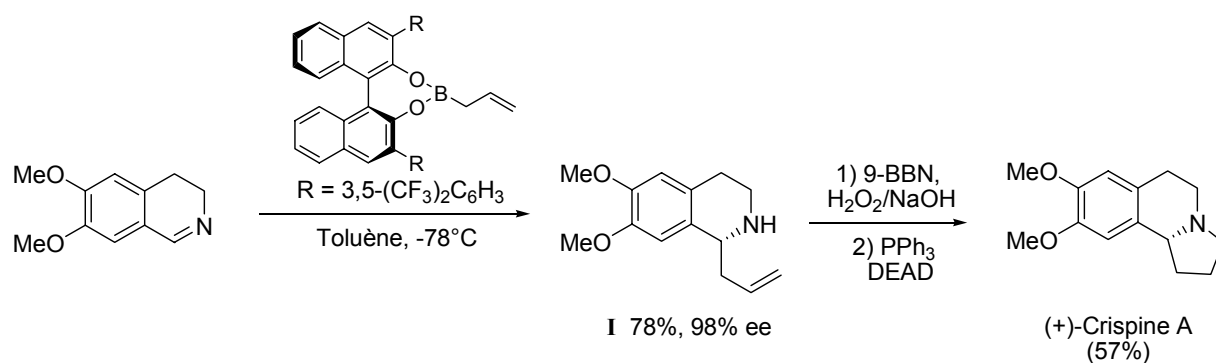


Schéma 1. Synthèse de la (+)-Crispine A par Chong.

La (+)-Crispine A a également été obtenue par le groupe de Snape et Turner par déracémisation chimio-enzymatique d'un mélange racémique.⁹ Elle est effectuée à l'aide d'une monoamine oxydase (MAO-N) isolée de *Aspergillus niger* et conduit à l'énantiomère *R* avec un excès énantiomérique de 97% (Schéma 2)

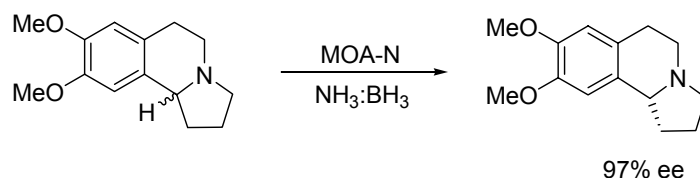


Schéma 2. Déracémisation enzymatique pour la synthèse de la (+)-Crispine.

L'approche utilisant un ion acyl iminium chiral non-racémique a été réalisée par le groupe de Allin en 2007.¹⁰ L'intermédiaire clef est un succinimide chiral préparé par condensation d'un aminoalcool dérivé du phénylglycinol avec l'anhydride succinique. La formation du lactame **II** est réalisée par cyclisation de type Pictet-Splengler de l'ion acyliminium qui provient de la réduction partielle du succinimide par NaBH₄ (Schéma 3).

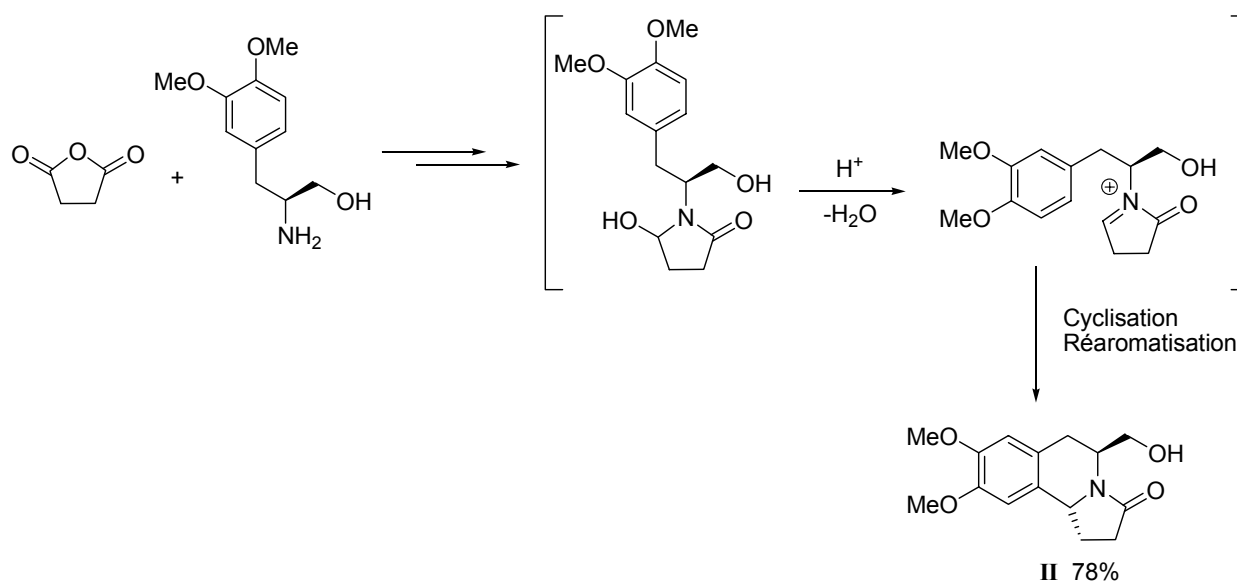


Schéma 3. Synthèse du précurseur **II**.

Le lactame **II** est ensuite oxydé par action de IBX pour conduire à l'aldéhyde **III** qui, par chauffage dans le xylène en présence d'un complexe de rhodium, conduit au composé **IV** avec un rendement de 46%. La (+)-Crispine est finalement obtenue avec un rendement de 58% et un excès énantiomérique de 95% par réduction de l'amide **IV** à l'aide d'hydruure d'aluminium et de lithium (Schéma 4).

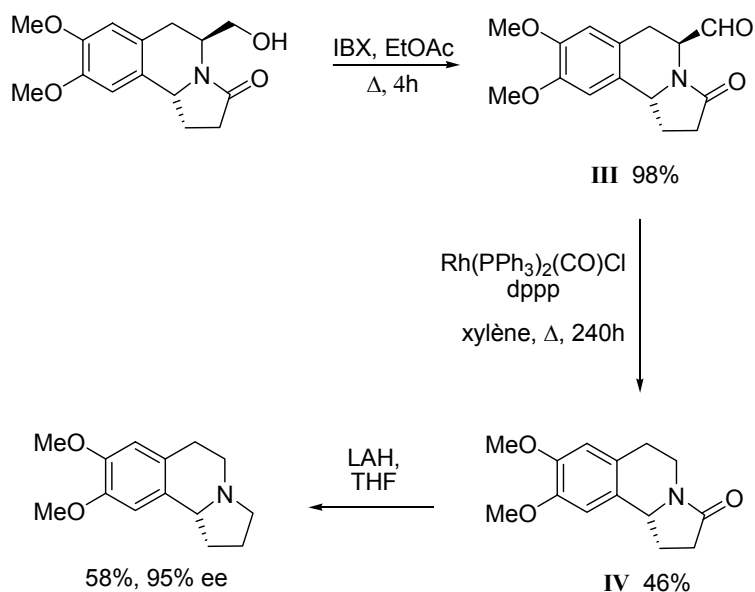


Schéma 4. Synthèse de la (+)-Crispine A par Allin.

Récemment, deux méthodes par catalyse énantiosélective ont été reportées pour la synthèse de la (+)-Crispine A. En 2007, Czarnocki a décrit la réduction du sel d'iminium précurseur **V** à l'aide d'un mélange acide formique/triéthylamine en présence de 15% molaire du complexe au ruthénium de Noyori (Schéma 5).¹¹ La tétrahydroisoquinoléine attendue est obtenue avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 92%.

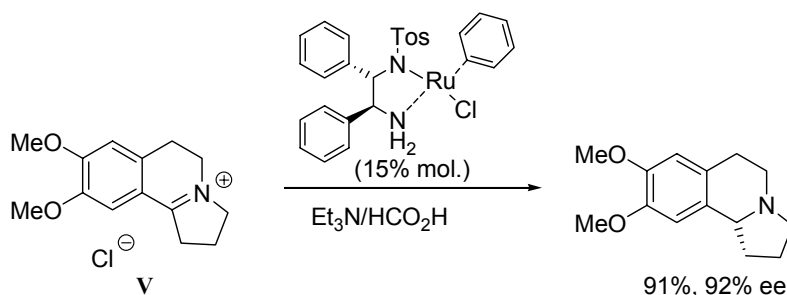


Schéma 5. Synthèse de la (+)-Crispine A par Czarnocki.

Le même type approche a été réalisé par Zhou en 2009.¹² Elle fait intervenir un ligand monodentate de type spiro phosphoramidite **A** associé à de l'iridium. Pour cela, le sel d'iminium **V** est tout d'abord isomérisé en présence de soude pour conduire à l'énamine correspondante **VI**, qui est ensuite hydrogénée de manière énantiosélective en présence de 1 bar d'hydrogène (Schéma 6).

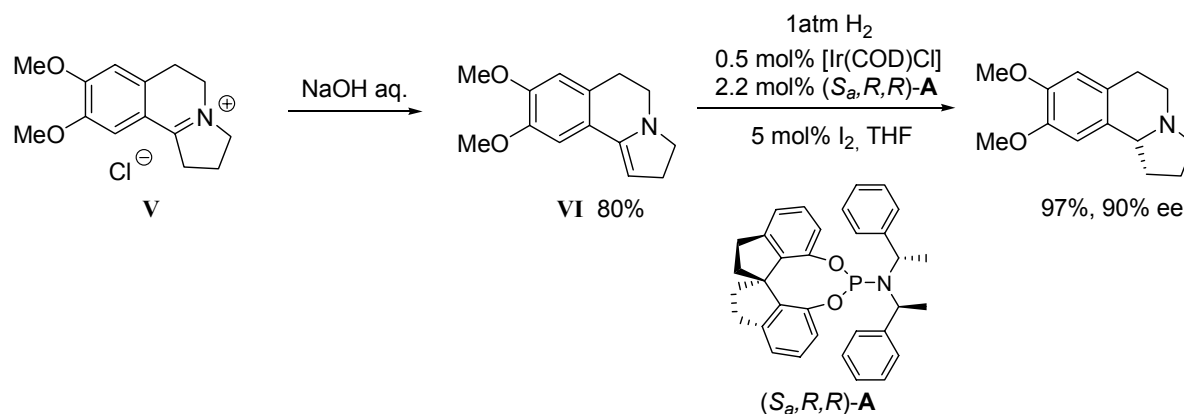
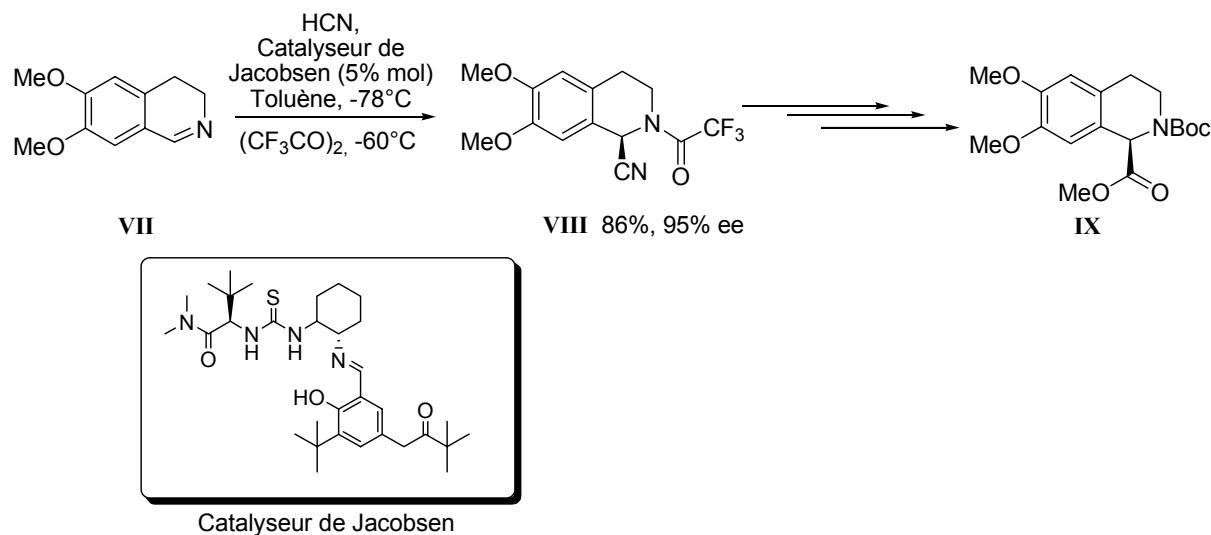


Schéma 6. Synthèse de la (+)-Crispine A par Zhou.

Pour son approche, Itoh a utilisé des α -aminonitriles chiraux pour introduire de manière stéréosélective de nombreuses chaînes alkyles en position α de l'azote.¹³ Cet α -aminonitrile est obtenu par réaction de Reissert asymétrique à partir de la dihydroisoquinoléine **VII**, en présence du catalyseur de Jacobsen à base de thiourée (5% molaire), d'acide cyanhydrique et d'anhydride trifluoroacétique. L' α -aminonitrile **VIII** est ensuite placé en milieu acide en présence de méthanol, puis agité avec (Boc)₂O pour conduire à l'aminoester **IX** (Schéma 7).

Schéma 7. Synthèse du précurseur α -aminonitrile **VIII**.

Ce dernier permet la synthèse en deux étapes de l'isoquinoléine substituée **X**, qui est par la suite cyclisée en lactame pour conduire par réduction à l'aide de LiAlH₄ à la (-)-Crispine A (Schéma 8).

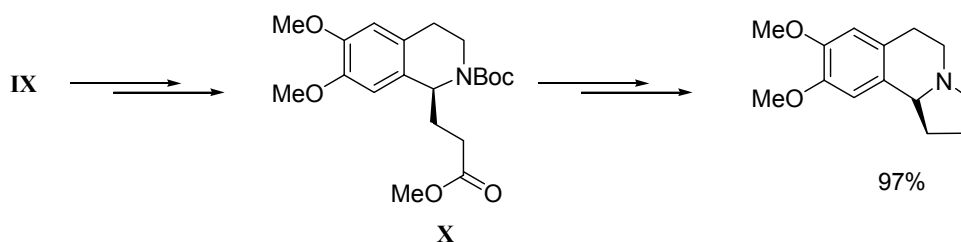


Schéma 8. Synthèse de la (-)-Crispine A par Itoh.

2. Approche proposée

Par analogie avec les travaux de Itoh, nous avons souhaité réaliser la synthèse de la (-)-Crispine A à partir de l' α -aminonitrile **XI** et d'un dérivé halogéné convenablement substitué (Schéma 9). Ce type de stratégie est une thématique largement étudiée au laboratoire,¹⁴ qui a permis l'obtention de nombreux systèmes hétérocycles azotés polysubstitués.¹⁵ Avant de décrire plus en détail la synthèse de notre composé cible, nous présenterons d'abord quelques éléments de la chimie des α -aminonitriles.

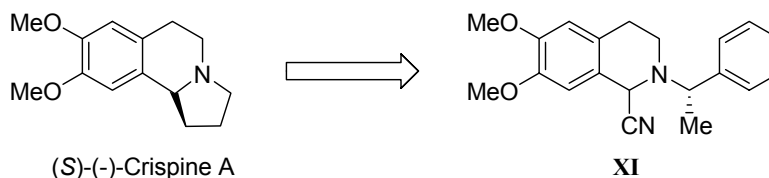


Schéma 9. Synthèse de la (S)-(-)-Crispine A à partir de l' α -aminonitrile chiral **XI**.

II. Généralité sur les α -aminonitriles.

Les α -aminonitriles sont des intermédiaires de synthèse qui possèdent une double réactivité. En effet, lorsqu'ils sont mis en présence d'acides de Lewis, les α -aminonitriles peuvent donner naissance à des ions iminiums que l'on peut condenser avec différents réactifs nucléophiles, tels que des composés organomagnésiens. On parle alors d'équivalents synthétiques d'iminiums. A l'inverse, en présence de bases fortes non nucléophiles comme le LDA, il est possible d'inverser la polarité du carbone en position α de l'azote, pour conduire à un cyanocarbanion intermédiaire.¹⁶ Cette espèce lithiée peut alors se condenser sur différents électrophiles tels que des dérivés halogénés pour conduire à des α -aminonitriles substitués, pouvant ensuite expulser le groupement nitrile par voie électrochimique¹⁷ ou chimique¹⁸ (Schéma 10). Si les deux voies conduisent formellement au même composé, celles-ci sont rarement comparables en termes de rendement qui dépend de la structure de l' α -aminonitrile et des espèces mises en présence.

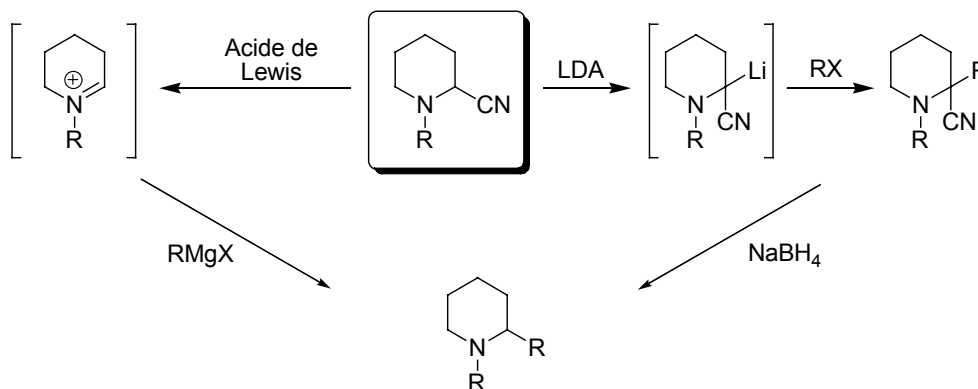


Schéma 10. Exemples d'attaques nucléophiles et électrophiles sur des dérivés α -aminonitriles.

De plus, les possibilités de transformation chimique du groupement nitrile sont très nombreuses et font des dérivés α -aminonitriles des substrats très souvent utilisés en synthèse organique (Schéma 11).

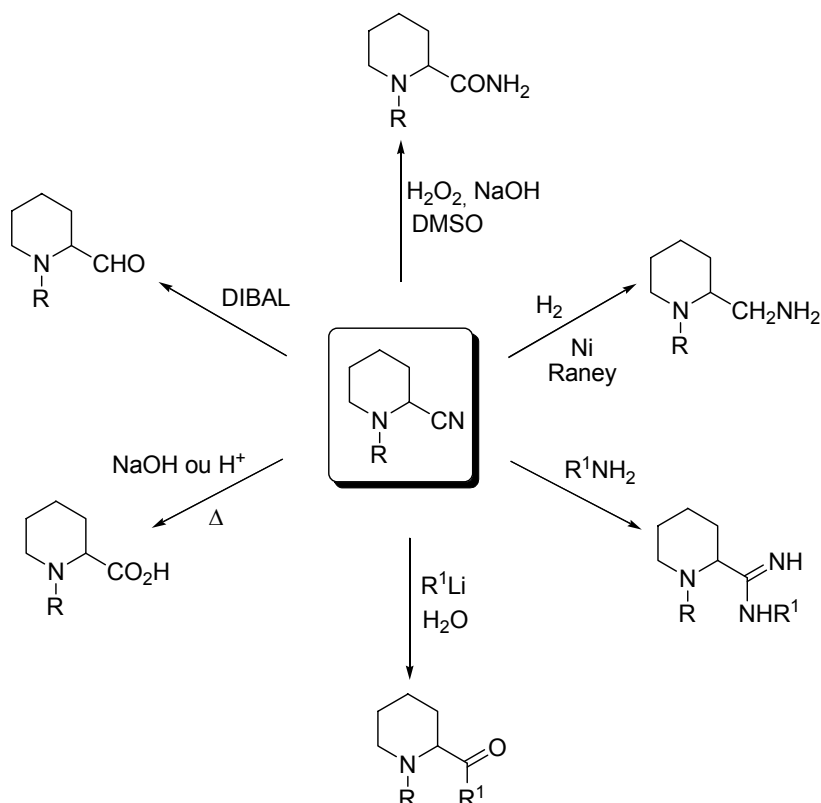


Schéma 11. Principales transformations chimiques possibles du groupement nitrile.

1. Synthèse par voie chimique

La littérature recense un certain nombre de méthodes permettant la préparation d' α -aminonitriles par voie chimique. Par exemple, la réaction de Strecker (cas particulier de la réaction de Mannich) a largement contribué à la synthèse de nombreux acides aminés non naturels.¹⁹ Elle peut être très efficace mais présente néanmoins l'inconvénient d'être difficilement applicable à la synthèse d' α -aminonitriles cycliques.

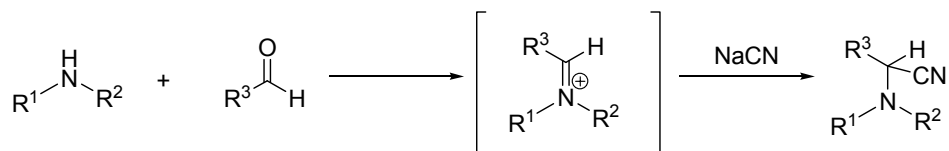


Schéma 12. Réaction de Strecker.

La réaction de Reissert²⁰ a été très utilisée pour réaliser la cyanation de 3,4-dihydroquinoléines et 3,4-dihydroisoquinoléines.²¹ L'attaque de l'azote de la fonction imine par un chlorure d'acide permet ainsi la formation d'un cation acylium qui est ensuite piégé par

du cyanure de sodium ou du cyanure de triméthylsilyle (Schéma 13). Il faut noter que certains problèmes dus à l'instabilité de l'imine de départ sont parfois rencontrés.

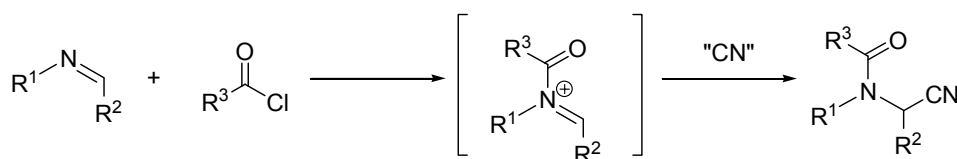


Schéma 13. Réaction de Reissert.

La réaction de Polonovski-Potier²² a été quant à elle essentiellement utilisée sur des dérivés de type pipéridine. L'action de l'anhydride trifluoroacétique sur une amine *N*-oxyde permet la formation d'un intermédiaire iminium qui est par la suite piégé *in situ* par du cyanure de potassium (Schéma 14).

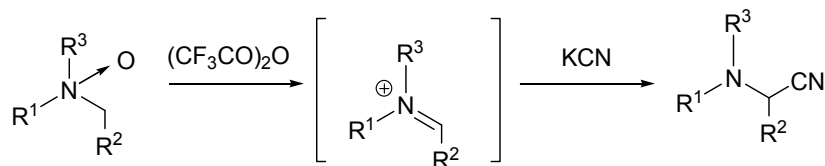


Schéma 14. Réaction de Polonovski-Potier.

On peut également citer une voie de synthèse photochimique décrite par Santamaria,²³ l'utilisation marginale d'enzymes²⁴ ou encore l'emploi de certains oxydants chimiques permettant la formation d'intermédiaires iminiums à partir d'amines tertiaires.²⁵

2. Synthèse par voie électrochimique

Même si ces principales voies d'accès chimiques aux α-aminonitriles permettent d'obtenir une grande variété de dérivés, aucune n'apparaît assez générale ou simple à mettre en œuvre. Dans ce contexte, l'approche par voie électrochimique constitue une alternative très intéressante. En effet, il est possible de générer un cation iminium à une anode à partir d'une amine tertiaire convenablement choisie (Schéma 15) par perte séquentielle de deux électrons et d'un proton.

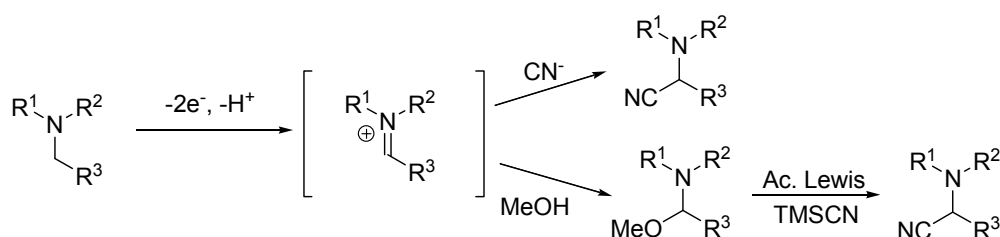


Schéma 15. Approche électrochimique pour la synthèse d'α-aminonitriles.

Le piégeage de l'ion iminium formé peut ensuite se faire selon deux voies :

- Soit selon une voie directe par des ions cyanures pouvant conduire par exemple à la cyanation de dérivés *N*-alkylés²⁶ de l'aniline,²⁷ de pipéridines et pyrrolidines,²⁸ d'imidazoles ou de pyrroles et d'indoles.²⁹
- Soit selon une voie indirecte, dans le cas d'amines porteuses de groupements *N*-carbamates, qui consiste à stabiliser intermédiairement les ions acyliminiums par addition de méthanol.³⁰

Les travaux antérieurs réalisés aux laboratoires concernant l'oxydation anodique d'amines cycliques aromatiques telles que les tétrahydroquinoléines, les benzazépines et les *N*-phénylpipéridines ont permis de démontrer qu'il était possible d'activer par voie électrochimique la position α de nombreux hétérocycles azotés.¹⁴ Contrairement à ce qu'il était admis dans la littérature,³¹ ces réactions ont pu être réalisées de manière régio- et diastéréo-sélectives, en plaçant préférentiellement le groupement nitrile en position axiale. Par la suite, ces travaux ont permis l'accès à différents alcaloïdes, par utilisation d'une séquence alkylation-réduction à partir de ces α-aminonitriles formés électrochimiquement.^{15,32} C'est donc d'après ce type d'approche que nous avons souhaité réaliser la synthèse de la (*S*)-(-)-Crispine A.

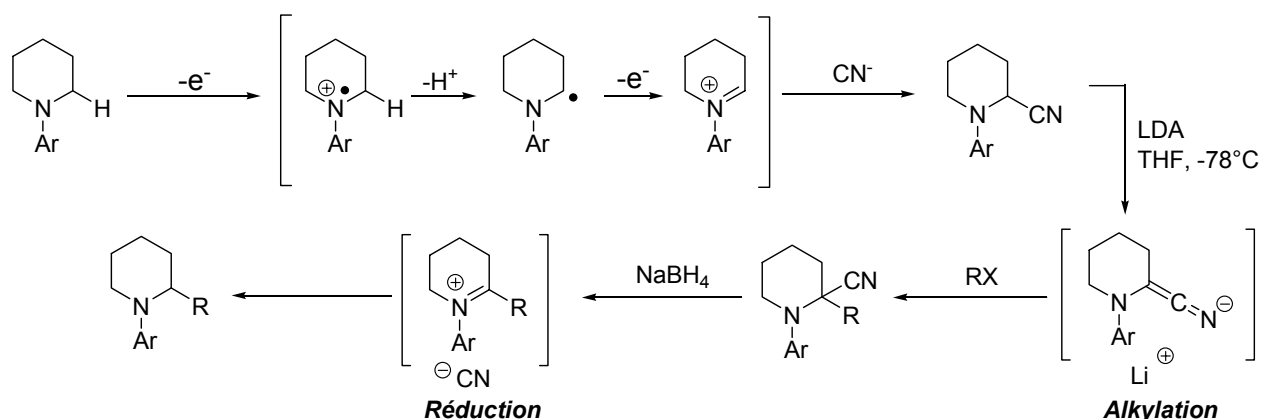


Schéma 16. Séquence Alkylation-Réduction d'α-aminonitriles pour la synthèse d'alcaloïdes.

sont caractérisés en RMN ^1H par la présence de signaux complexes entre $\delta = 2$ et 3,5 ppm. L'addition de pastilles de soude à la solution conduit à la précipitation de l'amine (–)-**5**, qui est obtenue sous la forme d'une huile visqueuse avec un rendement de 90%. La mesure du pouvoir rotatoire est en accord avec celle rapportée dans la littérature : $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} -42,6$ ($c = 1,15$; CHCl_3) ; lit³⁶: $-38,9$ ($c = 1,7$; CHCl_3)}.

La cyclisation de Pictet-Spengler³⁶ de l'amine (S)-(–)-**5** est ensuite réalisée selon un protocole décrit par Fukuyama.³⁷ Pour cela, l'amine est chauffée à 50 °C dans l'acide formique en présence d'un équivalent de paraformaldéhyde. Après traitement et purification, l'isoquinoléine (S)-(+)-**6** $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 7.35$ (c 1,02 ; CHCl_3)} est isolée avec un rendement de 90%

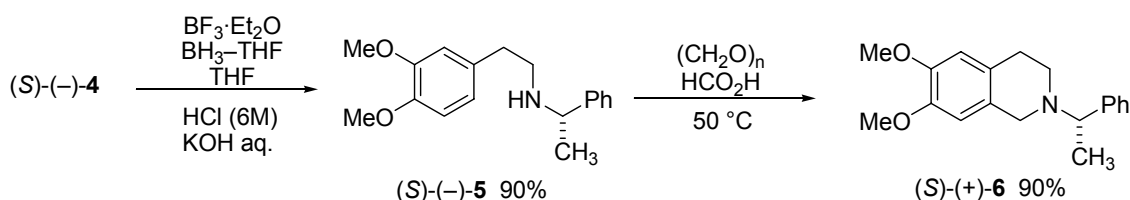


Schéma 18. Synthèse de l'intermédiaire (S)-(+)-**6**.

▪ 1.2. Cyanation électrochimique de l'isoquinoléine (S)-(+)-**6** : Rappels sur l'oxydation anodique de diméthoxy-isoquinoléines

L'oxydation anodique de 6,7-diméthoxy-isoquinoléines a été largement étudiée par les groupes de Miller³⁸ puis de Bentley³⁹ dans les années 70 et 80. Ces études furent principalement appliquées à la synthèse de différents composés de type morphiniques. Au cours de travaux préliminaires, Miller a oxydé la laudanosine (**7**) à courant constant dans l'acétonitrile en présence de Na_2CO_3 . Dans ces conditions, la morphinanedione **8** est obtenue avec un rendement d'environ 50% après précipitation dans le milieu d'électrolyse.

D'après le mécanisme proposé par Miller (schéma 19), la formation de la morphinanedione **8** résulte d'un couplage biarylique entre les deux noyaux catéchols. Ce couplage s'effectue probablement au stade de formation du radical cation **B** qui résulte d'un transfert monoélectronique entre le radical cation **A** centré sur l'atome d'azote et le noyau catéchol du noyau isoquinoléine. En d'autres termes, le couplage entre les deux noyaux catéchols provient d'une assistance anchimérique de la fonction amine qui est tout d'abord oxydée à l'anode de platine.

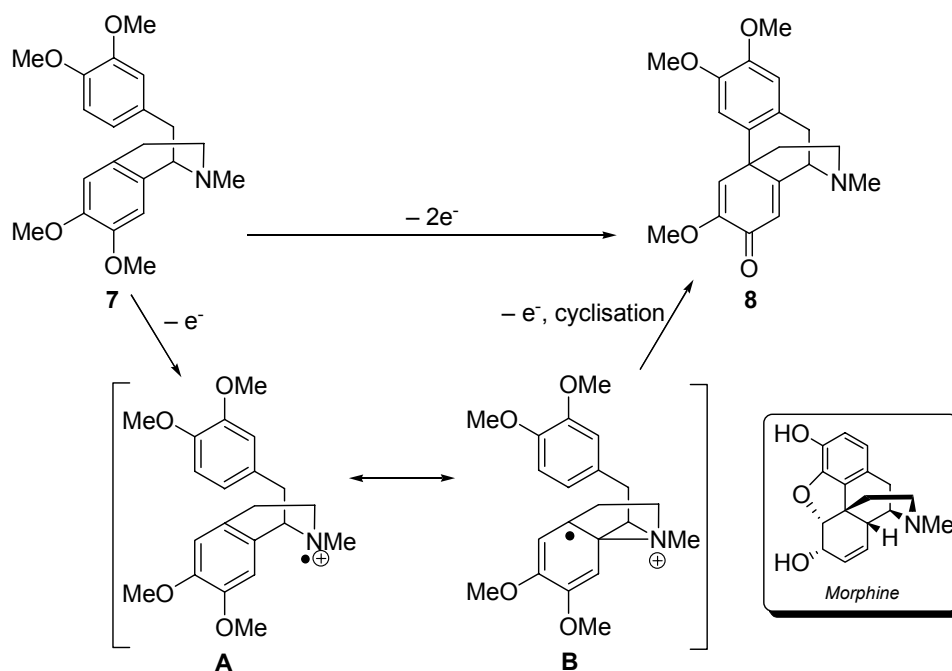


Schéma 19. Mécanisme de Miller pour l'électrooxydation de morphinandiones.

Pour confirmer ce mécanisme, Miller a réalisé par la suite une étude analytique de différents composés modèles permettant de démontrer l'implication de l'atome d'azote dans le processus de couplage. Les voltamogrammes cycliques ont été réalisés dans l'acétonitrile sur une électrode de platine, en présence de perchlorate de lithium.^{38b} Les valeurs des potentiels d'oxydation sont regroupées dans le tableau 1 et sont exprimés par rapport au système de référence Ag/AgI.

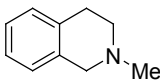
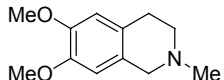
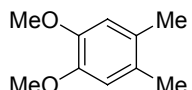
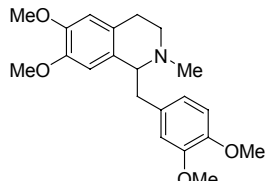
Entrée	Composé	Ep (V/ECS)
1	 9	+1.25
2	 10	+1.25, + 1.85
3	 11	+ 1.45
4	 12	+ 1.10, + 1.68

Tableau 1. Potentiels d'oxydation électrochimiques des composés 9-12.

On voit ici que l'isoquinoléine **10** présente deux systèmes d'oxydation irréversibles enregistrés respectivement à +1,25 V et à +1,85 V. Dans les mêmes conditions opératoires, l'isoquinoléine **9** présente un système irréversible à +1,25 V et le diméthylvératrole **11** s'oxyde à +1,45 V. L'ensemble de ces résultats montre que l'atome d'azote s'oxyde à un potentiel moins anodique que le noyau catéchol. De ce fait, le premier pic d'oxydation enregistré dans le cas de l'isoquinoléine **10** correspond à l'oxydation de l'atome d'azote et le second pic est attribué à l'oxydation du noyau catéchol.

1.3. Résultats et discussion

Comme nous l'avons préalablement énoncé, notre approche synthétique s'appuie sur l'élaboration d'un α -aminonitrile, préparé par voie électrochimique à partir de l'isoquinoléine **6**. Avant d'effectuer cette électrolyse, nous avons réalisé une étude analytique afin de déterminer les potentiels d'oxydations respectifs de l'atome d'azote et du noyau catéchol dans nos conditions opératoires. Les voltamogrammes ont été réalisés en l'absence puis en présence de deux équivalents de cyanure de sodium. L'électrode de travail est une électrode de carbone vitreux, le solvant est du méthanol contenant du perchlorate de lithium à une concentration de 20 g.L⁻¹ et la vitesse de balayage est fixée à 50 mV.s⁻¹. Les données analytiques sont reportées dans le tableau 2. Rappelons que les ions cyanures s'oxydent lentement à l'électrode et qu'ils présentent un système irréversible lent à partir de + 1,30 V/ECS. Par conséquent, tous les systèmes qui présentent un système d'oxydation à des potentiels proches ou supérieurs à + 1,30 V/ECS ne peuvent être distingués de celui des ions cyanures.

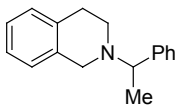
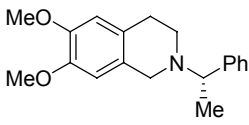
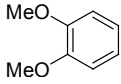
Entrée	Composé	Ep (V/ECS) ^[a]	Ep (V/ECS) ^[b]
1	 13	+ 0.95	+ 0.95, + 1.40
2	 6	+ 0.95, + 1.35	+ 0.95, + 1.35
3	 14	+ 1.50	—

Tableau 2. Potentiels électrochimiques des composés **6**, **13** et **14**. ^[a] Anode de Carbone, MeOH, 0.2 M LiClO₄. ^[b] Anode de Carbone, MeOH, 0.2 M LiClO₄, 2 equiv. de NaCN.

Les dérivés **6**, **13** et **14** ont été dissous dans le milieu d'électrolyse, à une concentration de 5 mmol.L⁻¹. Dans le cas de l'isoquinoléine **13**, nous observons un système irréversible enregistré à un potentiel de +0,95 V. Après ajout de deux équivalents de NaCN, le premier système demeure inchangé, mais on observe l'apparition d'un second pic à +1,40 V/ECS (entrée 1, Tableau 2, Figure 5) correspondant à l'oxydation simultanée des ions cyanure en excès et de l' α -aminonitrile formé.

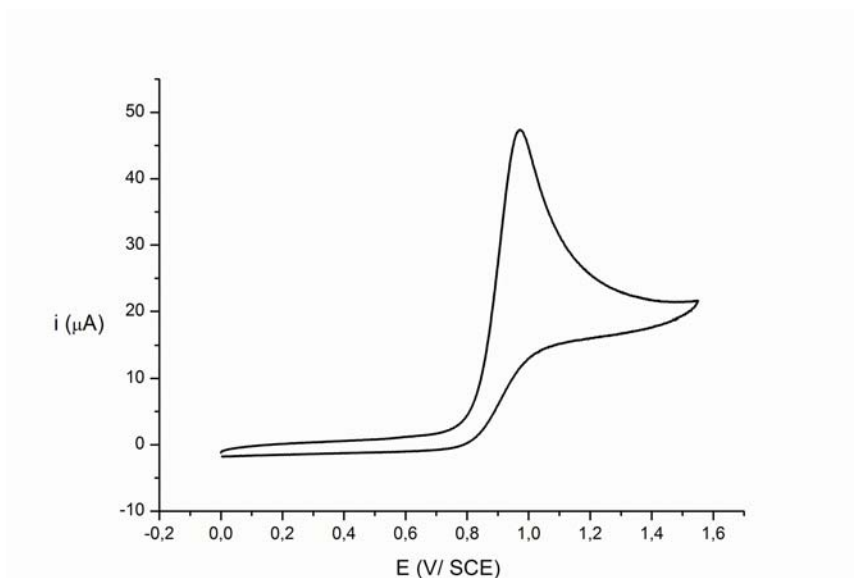


Figure 5. Voltammogramme cyclique du *N*-benzyl-tétrahydroisoquinoléine **13** en l'absence de NaCN.

Le voltammogramme de l'isoquinoléine **6** (Figure 6), montre en revanche deux systèmes consécutifs irréversibles, à $E_{p1} = +0.95$ V/ECS et à $E_{p2} = +1.35$ V/ECS, qui sont attribués respectivement à l'oxydation de l'atome d'azote, puis à celle du noyau catéchol.

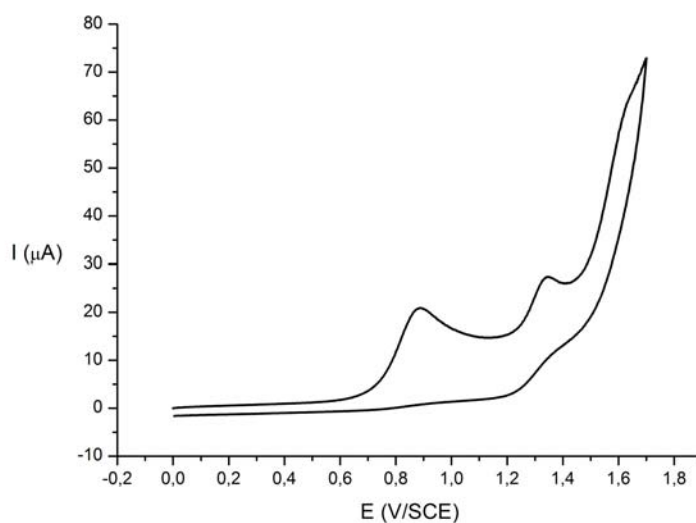


Figure 6. Voltamogramme cyclique du *N*-benzyl-6,7-diméthoxy-tétrahydroisoquinoléine **6** en l'absence de NaCN.

L'ajout de deux équivalents de NaCN dans le milieu d'électrolyse engendre une augmentation de l'intensité du premier pic d'oxydation qui est toujours enregistré à $E_{p1} = 0,95$ V (Figure 7). Ce phénomène est probablement dû à une catalyse homogène redox à la surface de l'électrode entre le radical cation formé et le cyanure de sodium. Dans ces conditions, le noyau catéchol s'oxyde au même potentiel que la fonction α -aminonitrile et les ions cyanure en excès dans le milieu d'électrolyse, pour conduire à un seul système d'oxydation à $E_{p2} = +1,35$ V.

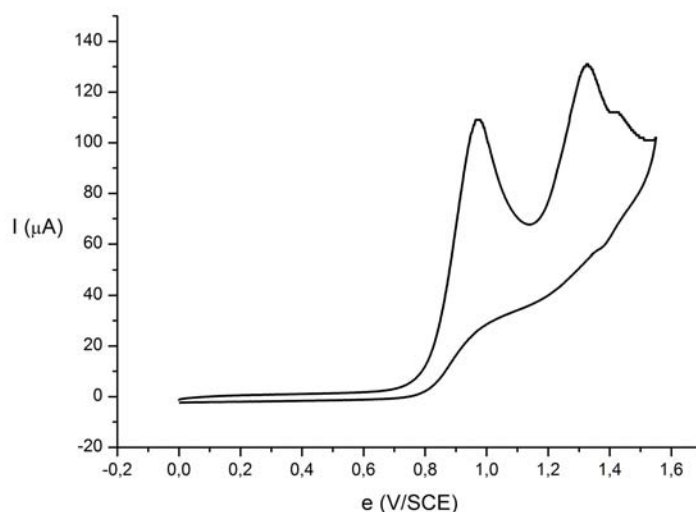


Figure 7. Voltamogramme cyclique du *N*-benzyl-6,7-diméthoxy-tétrahydroisoquinoléine **6** en présence de 2 équivalents de NaCN.

Par comparaison, le voltamogramme cyclique de vératrole **22** montre la présence d'un seul système d'oxydation à +1,50 V (Figure 8). L'ensemble de ces résultats montre qu'en se plaçant à un potentiel contrôlé d'environ +1,0 V, il est possible d'oxyder sélectivement l'atome d'azote sans oxyder le noyau catéchol de notre système hétérocyclique.

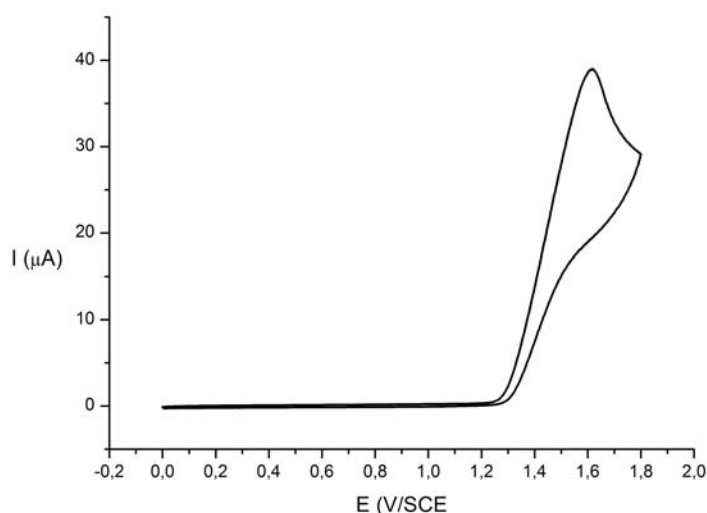


Figure 8. Voltamogramme cyclique du vératrole.

▪ 1.4. Synthèse de l' α -aminonitrile (S)-(+)-**1**

L'électrolyse de l'isoquinoléine **6** a donc été effectuée dans une cellule à un compartiment à un potentiel contrôlé de +1,00 V sur 1 g de substrat. L'anode est une électrode carbone vitreux de 10 cm diamètre et la cathode est une tige de carbone plongeant dans la solution d'électrolyse. L'amine est dissoute dans 100 mL de méthanol contenant 2.5 équivalents de NaCN et 1g de LiClO₄. Le milieu d'électrolyse est tamponné par l'ajout d'un équivalent d'acide acétique glacial.

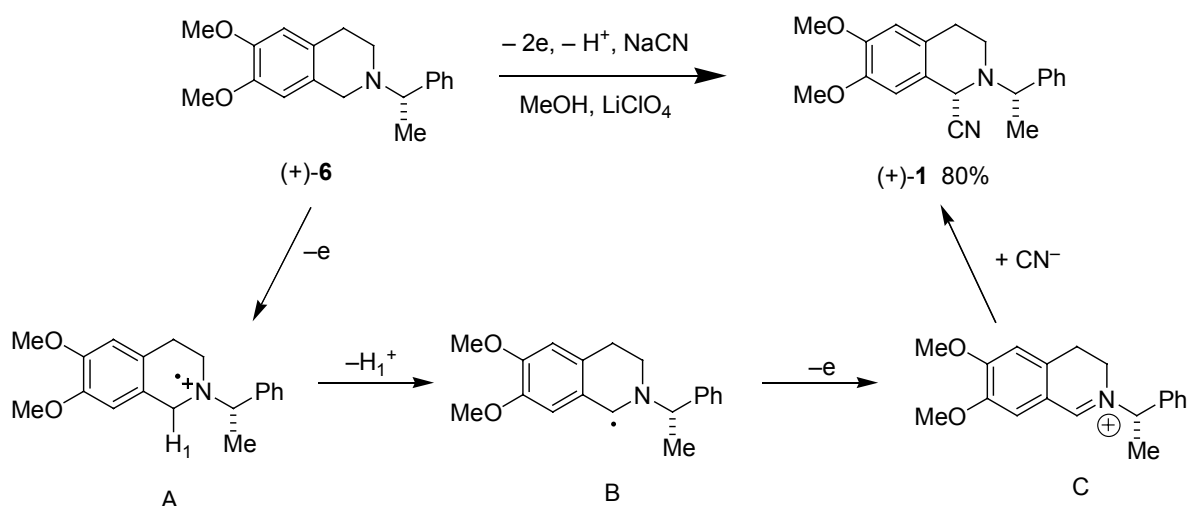


Schéma 20. Cyanation anodique de l'isoquinoléine (S)-(+)-6.

Après consommation de 720 Coulomb, on observe la chute du courant d'électrolyse à moins de 5% de sa valeur initiale. Un voltamogramme cyclique est alors réalisé sur la solution d'électrolyse, montrant la disparition du premier pic anodique enregistré à +0,95 V. La consommation d'électricité est dans ce cas en accord avec un processus électrochimique de 2 Faraday par mole, consommant théoriquement 649 Coulombs $\{Q \text{ (Coulombs)} = n/M \times F \text{ (96500 C.mol}^{-1}) \times 2\}$. Après addition d'eau et évaporation du méthanol sous pression réduite, l' α -aminonitrile (+)-1 est extrait par du CH_2Cl_2 et est obtenu avec un rendement de 80% sous la forme d'un solide blanc après trituration dans l'éther diéthylique ou dans un minimum d'éthanol. Cependant, l'instabilité de la fonction aminonitrile en équilibre avec le cation iminium rend impossible la purification sur colonne de gel de silice (Schéma 21). Le spectre RMN ^1H de (+)-1 réalisé dans CDCl_3 montre alors la présence de deux diastéréomères selon un rapport 42/58. Après cristallisation lente dans l'éthanol, il a néanmoins été possible d'obtenir des monocristaux correspondant à un seul diastéréomère. L'analyse par diffraction des rayons X de ces derniers a révélé une configuration absolue S,S .

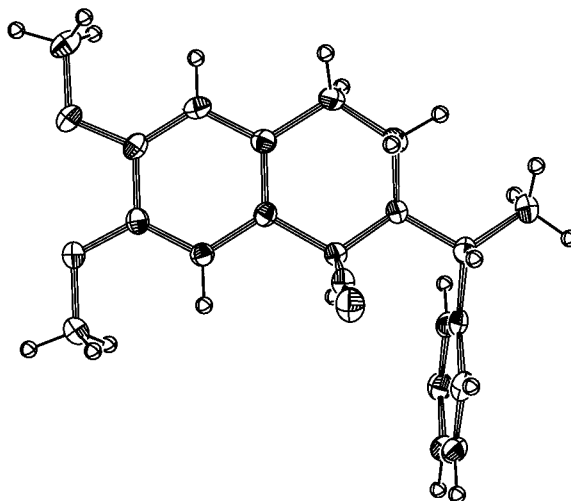


Figure 9. Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile (*S,S*)-(+)-**1**.

Après mise en solution de ce diastéréomère isolé, nous avons observé de manière surprenante, une épimérisation du nouveau centre chiral dans le chloroforme deutéré. A l'inverse, lorsque le spectre RMN ^1H des cristaux est réalisé dans C_6D_6 , on observe la présence d'un seul diastéréomère. On enregistre en effet un seul signal à $\delta = 4,73$ ppm attribué au proton situé en α du nitrile, ainsi qu'un seul quadruplet à $\delta = 3,93$ ppm, correspondant au proton situé en position α de l'atome d'azote (Figure 10). On remarque ensuite une épimérisation lente de l'aminonitrile (+)-**1** en solution pour conduire à un mélange quasi racémique après 24 heures à 25 °C.

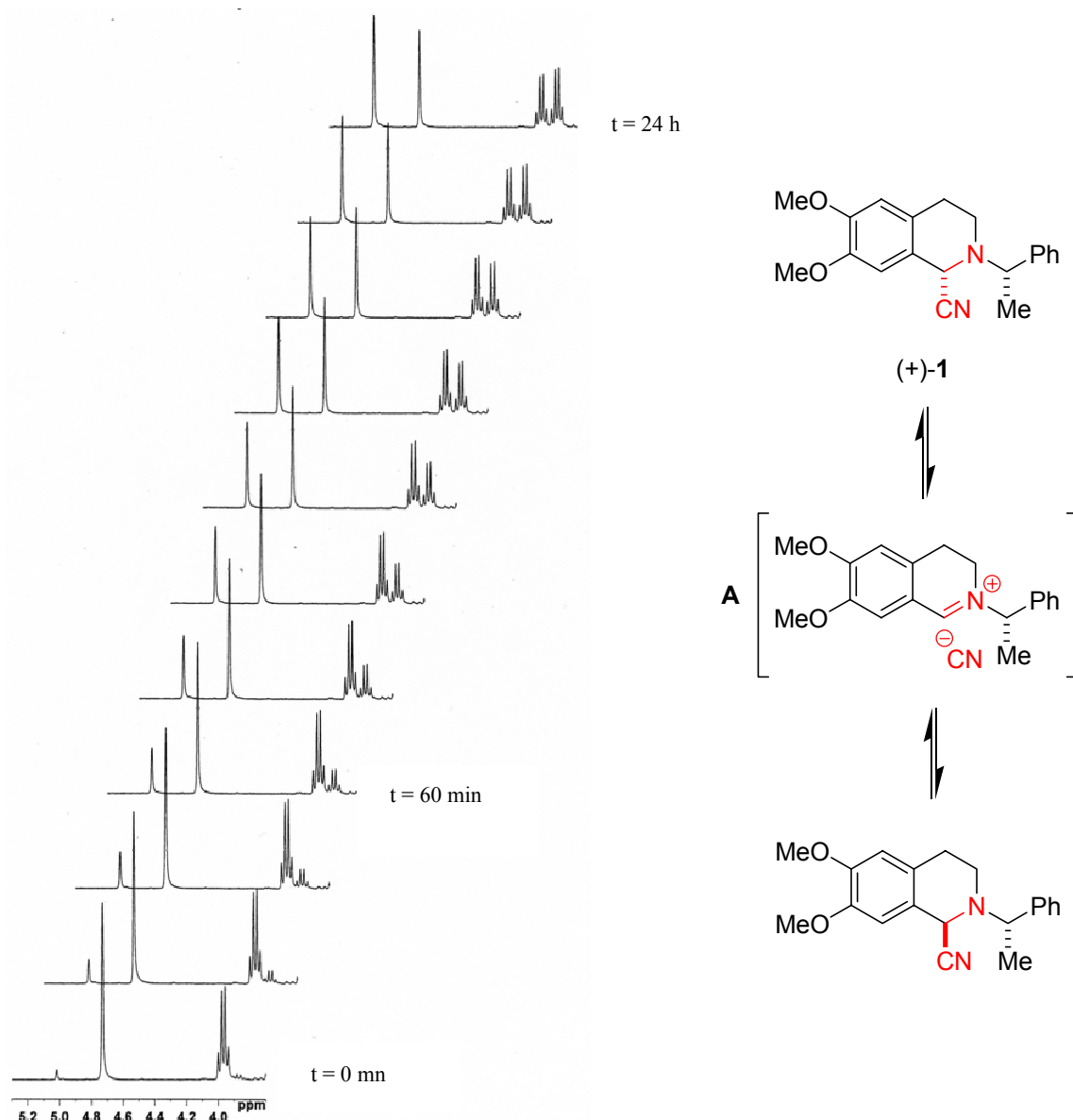
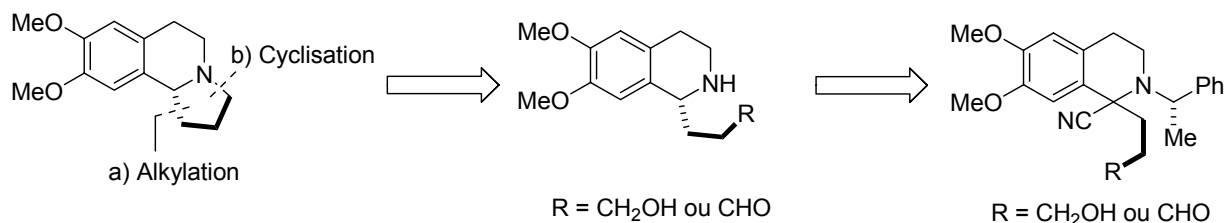


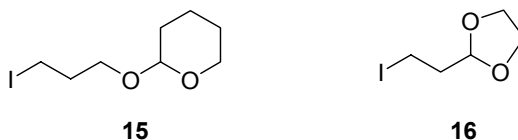
Figure 10. Mutarotation de l' α -aminonitrile (*S,S*)-(+)-**1** au cours du temps.

La même étude a ensuite été menée sur le brut d'électrolyse non recristallisé et a également montré la présence d'un seul diastéréomère. Le pouvoir rotatoire de l' α -aminonitrile (+)-**1** a donc été enregistré dans le benzène et montre que l' α -aminonitrile est dextrogyre $\{[\alpha]_D^{22} +40,0$ (c 1,00 ; C_6H_6)}. Après 24 h en solution, on constate que le mélange des deux diastéréomères est lévogyre $\{[\alpha]_D^{22} -24,0$, (c 1,00 ; C_6H_6)}. Ce phénomène ne peut s'expliquer que par la rupture de la liaison C_1-CN pour conduire à une paire d'ion dans le chloroforme (Figure 9). A l'état solide, l'équilibre est déplacé vers la formation du diastéréomère de configuration absolue (*S,S*).⁴⁰

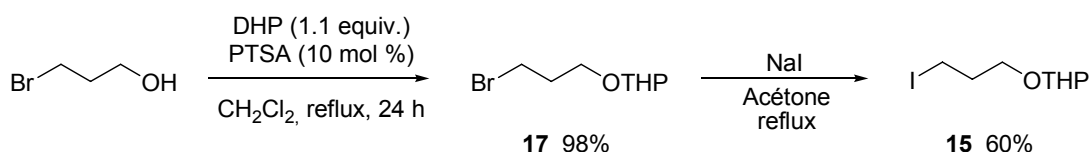
2. Alkylation et formation du cycle tétrahydropyrrole.

**Schéma 21.** Schéma rétrosynthétique de la séquence alkylation/cyclisation.▪ 2.1. Synthèse des agents alkylant **15** et **16**

La construction du noyau pyrrollo-[2,1-*a*]isoquinoléine de la Crispine A nécessite l'incorporation d'une chaîne à trois atomes de carbone. Pour cela, nous avons cherché à introduire deux dérivés halogénés porteurs soit d'une fonction alcool (**15**) soit d'une fonction aldéhyde (**16**). Il a également été démontré que l'utilisation de dérivés iodés conduisait aux α -aminonitriles alkylés avec de meilleurs rendements que lors de l'utilisation des homologues bromés.

**Figure 11.** Chaînes alkyles **15** et **16**.

La préparation du composé **15** s'effectue à partir du 3-bromopropane-1-ol commercial, qui est chauffé aux reflux de dichlorométhane en présence d'un équivalent de dihydro-2*H*-pyrane (DHP) et de 10% molaire d'APTS. Elle conduit à **17** avec un rendement quantitatif. L'échange brome/iode s'effectue ensuite par action de NaI dans l'acétone au reflux, pour conduire à **15** avec un rendement de 60% (Schéma 22).

**Schéma 22.** Synthèse du dérivé iodé **15**.

De la même manière, le dérivé **16** est obtenu par échange brome/iode à partir du 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane commercial. La réaction s'effectue dans les mêmes conditions que précédemment, avec un rendement de 90% (Schéma 23).

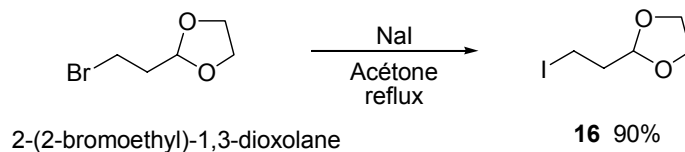
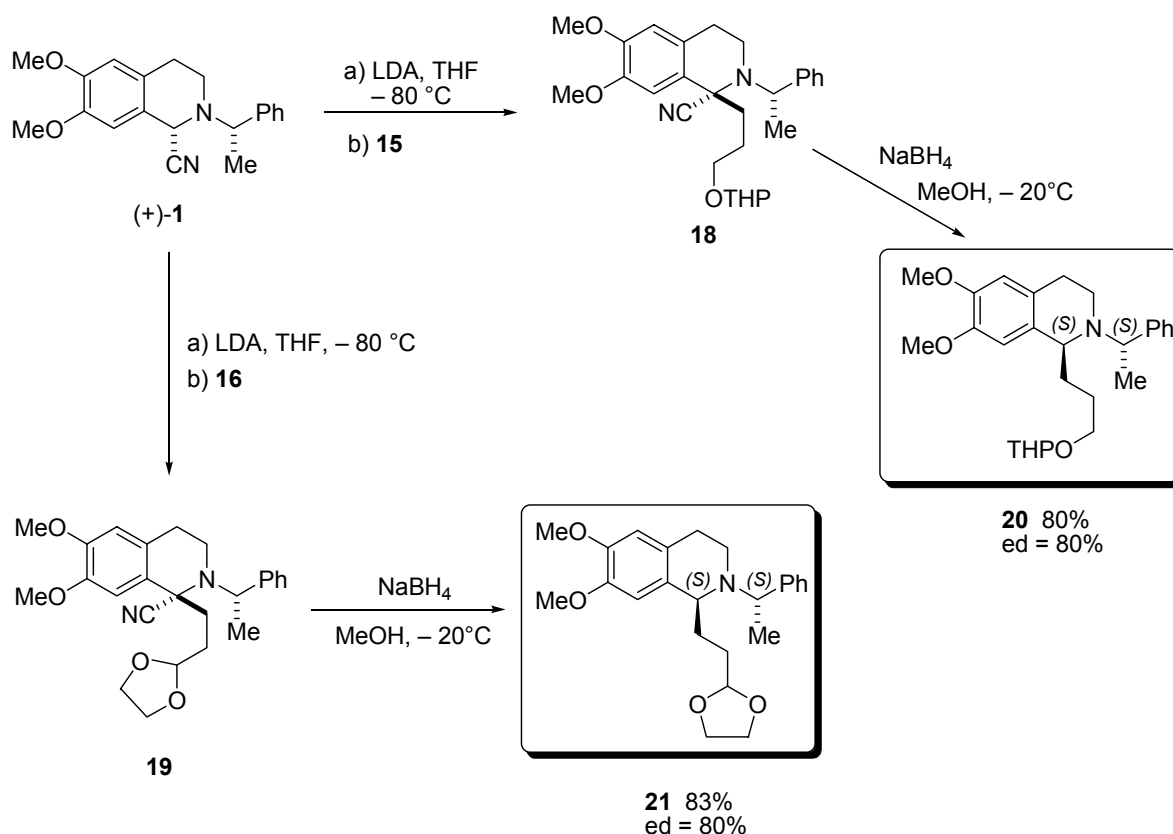


Schéma 23. Synthèse du dérivé iodé **16**.

▪ 2.2. Séquence Alkylation/Réduction

Comme le montre le schéma 24, la formation de la nouvelle liaison C–C suppose la déprotonation préalable de l' α -aminonitrile par action d'une base forte pour conduire à un cyanocarbanion. Cette séquence revient à inverser la polarité du carbone situé en position α du groupement nitrile, qui devient alors nucléophile.

L' α -aminonitrile (+)-**1** est dissous dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour conduire à une solution homogène à laquelle on ajoute lentement 1,5 équivalents de LDA que l'on prépare à partir de diisopropylamine et de *n*BuLi 2.5M. On constate l'apparition d'une coloration jaune à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis une coloration rouge à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ après 1 h d'agitation. La solution est ensuite refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis le dérivé iodé est ajouté lentement à cette température. Le mélange réactionnel est réchauffé à température ambiante sur une période de 2 h, puis la réaction est arrêtée par l'ajout de 20 mL d'eau contenant environ 0,2 g de NaCN. Après traitement, le brut réactionnel est analysé par RMN ^1H puis est directement engagé dans l'étape suivante sans purification. L'analyse RMN montre la présence de deux singulets caractéristiques à $\delta = 6.89$ ppm et $\delta = 6.58$ ppm indiquant la conversion complète en aminonitriles alkylés correspondants. La mesure de l'intégration relative des deux quadruplets en α de l'azote montre que la formation du centre quaternaire s'effectue avec une diastéréosélectivité proche de 90%. L'étape de décyanation réductrice est ensuite réalisée sur le brut réactionnel dans le méthanol, à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, en présence de 4 équivalents de NaBH_4 . Ainsi, les isoquinoléines **20** et **21** sont obtenues avec des rendements respectifs de 80% et 83% avec des diastéréosélectivités comprises entre 80% et 85% qui ont été déterminées par RMN ^1H .


 Schéma 24. Synthèse des dérivés alkylés **20** et **21**.

Le mécanisme permettant d'expliquer la diastérosélectivité observée lors de la décyanation réductrice est décrit dans le schéma 25. Lors d'une première étape, la coupure de la liaison $\text{C}_{\alpha}\text{-CN}$ conduit à un ion iminium qui existe principalement sous ses deux formes rotamères en équilibre **A** et **B**. On voit alors que dans le rotamère **B** les interactions entre la chaîne alkyle et le groupement méthyle sont minimales conduisant à une attaque selon un mode unlike de l'ion hydrure sur la face *Re* de la molécule (intermédiaire **B**) pour conduire au diastéréomère de configuration absolue 1*S*, 1'*S*.

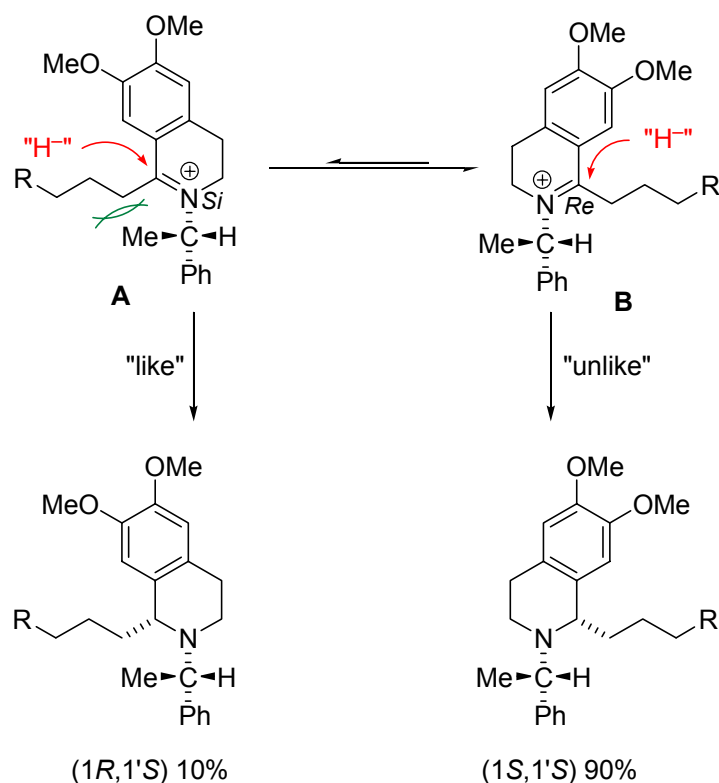


Schéma 25. Mécanisme proposé pour la formation préférentielle des dérivés (1S, 1'S).

2.3. Séquence Déprotection/Cyclisation

□ A partir de l'aminoolcool **20**.

Le dérivé **20** est déprotégé par chauffage à 80 °C dans le THF en présence d'acide sulfurique 1,5 M. L'aminoolcool correspondant **22** est obtenu avec un rendement de 64% après purification sur colonne de gel de silice. La réaction d'hydrogénolyse est effectuée dans un autoclave basse pression par action de Pd/C à 10% dans le méthanol acide sous une pression d'hydrogène de 2 bars. Après 48 h d'agitation et un traitement basique de la solution, l'aminoolcool **23** est obtenu avec un rendement de 95% et ne nécessite pas de purification ultérieure (Schéma 26). Notons que l'isoquinoléine **23** doit être utilisée rapidement en raison d'une certaine instabilité qui se traduit par l'apparition de signaux non identifiés sur le spectre RMN ¹H. On remarque également que la coupure sélective du groupement phényléthylbenzyle est en accord avec les observations de Brigmann⁴¹ qui a montré que les systèmes aromatiques substitués par des groupements de type alkoxy sont généralement inertes vis-à-vis de ces conditions opératoires. La dernière étape consiste à cycliser

directement l'aminoalcool **22** en substituant le groupement hydroxyle par un atome de brome selon les conditions décrites par Appel.⁴² Pour cela, l'isoquinoléine **23** est agitée dans le dichlorométhane en présence de CBr_4 et de PPh_3 . L'analyse par RMN ^1H du brut réactionnel montre un taux de conversion quasi quantitatif, mais indique également la présence d'une forte proportion d'oxyde de triphénylphosphine. Après plusieurs purifications par chromatographie sur colonne de gel de silice la (-)-Crispine a été obtenue avec un rendement de 10%. Il est à noter que les difficultés de purification sont dues à la forte polarité de la (-)-Crispine A qui n'est éluée qu'en présence d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

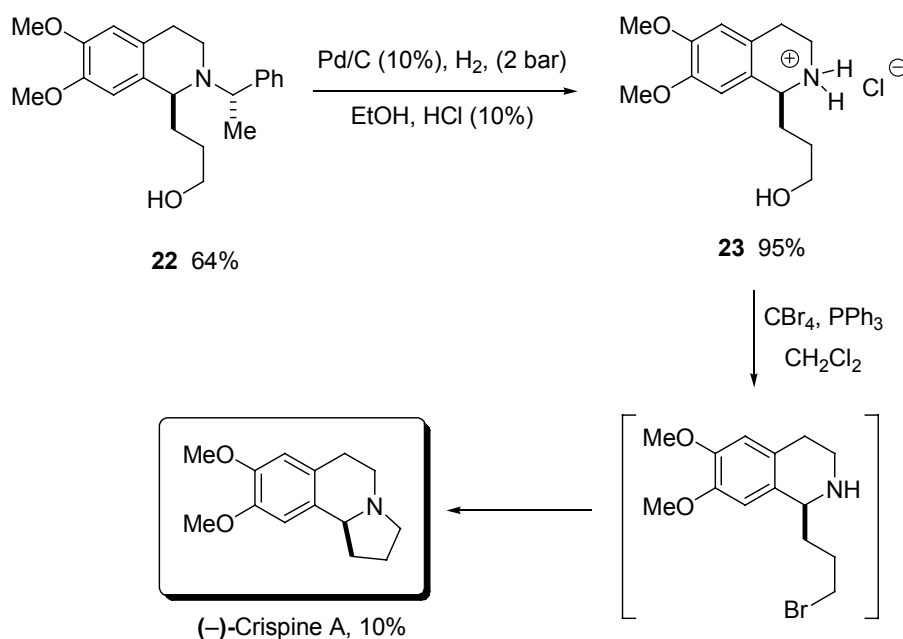


Schéma 26. Synthèse de la (-)-Crispine A.

Dans le but de trouver une solution à ce problème, nous avons utilisé les conditions de cyclisation récemment décrite par Xu qui préconise d'effectuer la chloration de l'aminoalcool **23** par SOCl_2 selon un mode d'addition inverse.⁴³ A cet effet, l'aminoalcool est additionné lentement sur une solution de SOCl_2 dans le dichlorométhane. La solution est chauffée à 40 °C et la O-sulfonylation de la fonction alcool génère du HCl gazeux qui par protonation de l'amine conduit au chlorhydrate **24**. Celui-ci peut être obtenu sous la forme d'un solide blanc après évaporation du dichlorométhane et trituration dans de l'éther diéthylique. L'analyse par RMN ^1H du solide obtenu montre la présence de deux protons non équivalents à $\delta = 9,30$ ppm et 10,30 ppm. Le chlorhydrate **24** est ensuite agité dans un mélange biphasique éther diéthylique/ NaOH 2M pour conduire à la (-)-Crispine A avec un rendement de 90% sous la forme d'une huile visqueuse qui se solidifie au refroidissement (P.F. : 89-90 °C, litt.⁸ : 88-89

°C). Le pouvoir rotatoire de notre échantillon $\{[\alpha]^{25}_D = -70 (c = 1,0 ; \text{CHCl}_3)\}$ est en accord avec celui reporté dans la littérature $\{[\alpha]^{25}_D = +100 (c = 1,0 ; \text{CHCl}_3)\}$, qui a été déterminé sur l'énantiomère de configuration absolue *R* dont la pureté énantiomérique est de 95%.^{7b}

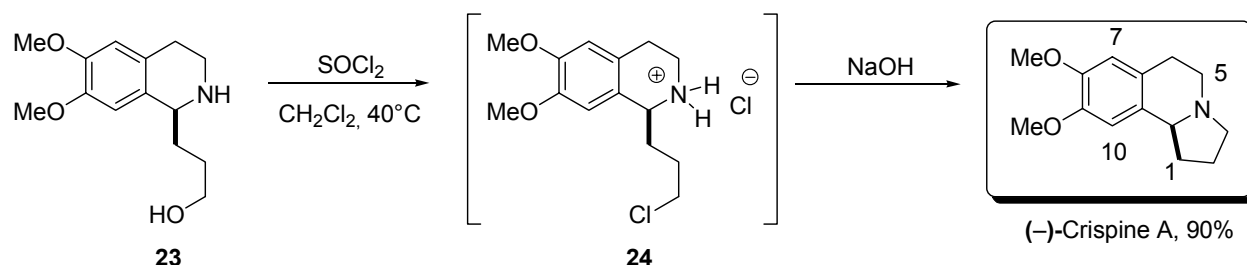


Schéma 27. Cyclisation de l'aminoolcool **22**.

□ *A partir de l'isolquinoiline 21.*

Au cours de l'approche précédente, l'étape de cyclisation a été effectuée entre une amine secondaire et un atome de carbone convenablement substitué. Afin de compléter cette étude, nous avons souhaité réaliser un autre mode de cyclisation impliquant cette fois une fonction aldéhyde terminale et la fonction amine secondaire. On forme ainsi un ion iminium intermédiaire qui peut être soit réduit, soit piégé sous la forme d'un α -aminonitrile. Cette réaction fait suite à une réaction d'hydrogénolyse de l'acétal **21** dans le méthanol acide (Pd/C (10%) ; 10% HCl). L'analyse du brut réactionnel par RMN ^1H montre la présence de la (-)-Crispine A, isolée avec un rendement de 10%, ainsi que de l'isoquinoléine **25** non débenzylée (Schéma 28). Bien qu'ayant été obtenue en faible quantité, la formation de la (-)-Crispine A montre que l'iminium **A** peut être formé et réduit *in situ*. Afin de développer cette voie réactionnelle, et de favoriser la formation de l'iminium **A**, nous avons entrepris d'effectuer la synthèse de l'isoquinoléine **26**.

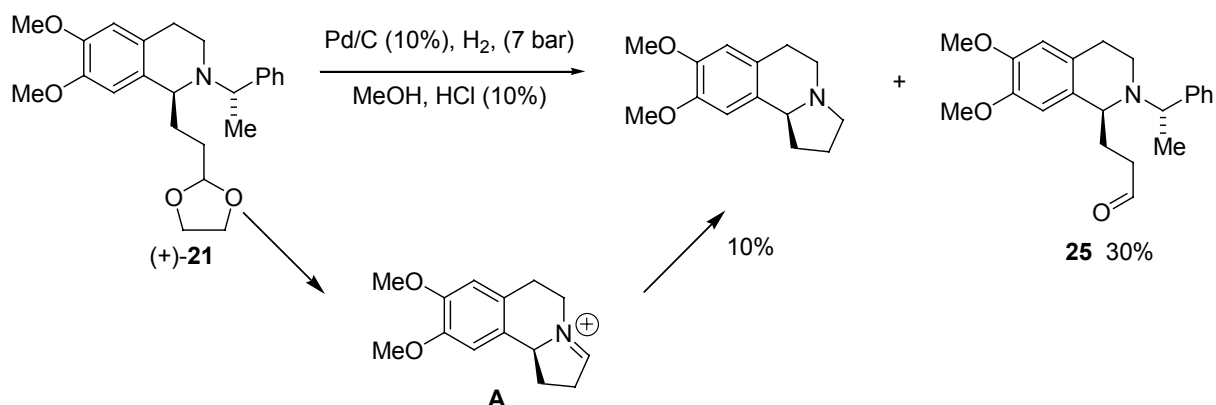


Schéma 28. Hydrogénolyse en milieu acide du dérivé 21.

Pour cela, la réaction d'hydrogénolyse a été effectuée dans l'éthanol en présence du catalyseur de Pearlmann (Pd(OH)₂). Après 48 h d'agitation, l'acétal attendu **26** est obtenu avec un rendement de 87% après purification sur colonne de gel de silice (Schéma 29).

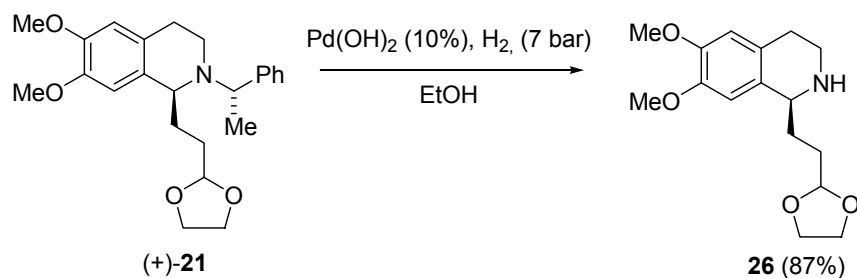


Schéma 29. Débenzylation du dérivé 21.

L'isoquinoléine **26** est ensuite placée dans un mélange acide constitué par du tétrahydrofurane et de l'acide chlorydrique à 10%. La solution est désaérée par barbotage d'argon et est agitée pendant 24 h à température ambiante. Après 3 heures d'agitation, on observe l'apparition d'une couleur verte caractéristique qui est probablement celle de l'iminium **A** en solution. Le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite et sous argon pour conduire une solution verte limpide. Le pH de la solution est ajusté à 4,5 par l'addition d'acétate de sodium (Schéma 30). Deux voies permettant l'obtention de la (–)-Crispine **A** ont été explorées. La voie **A** revient à piéger l'iminium intermédiaire par ajout d'un excès de NaCN directement sur la solution acide. On observe alors la décoloration de la solution et la précipitation de α -aminonitrile **28**. Ce composé, instable, s'isomérise progressivement sous la forme de deux diastéréomère selon un rapport 60/40, et est obtenu avec un rendement de 94%.

La fonction nitrile est ensuite réduite par NaBH_4 dans l'éthanol, pour conduire à la (–)-Crispine A avec un rendement de 79%. Selon la voie **B**, l'iminium a été directement piégé à l'aide d'hydrures, par ajout de NaBH_3CN . Ce réducteur est connu pour être plus tolérant vis-à-vis des milieux acides (tampon acétate) que NaBH_4 . De cette manière, la (–)-Crispine A est isolée avec 73% de rendement. Dans chaque cas, le rendement global de la synthèse est d'environ 25%.

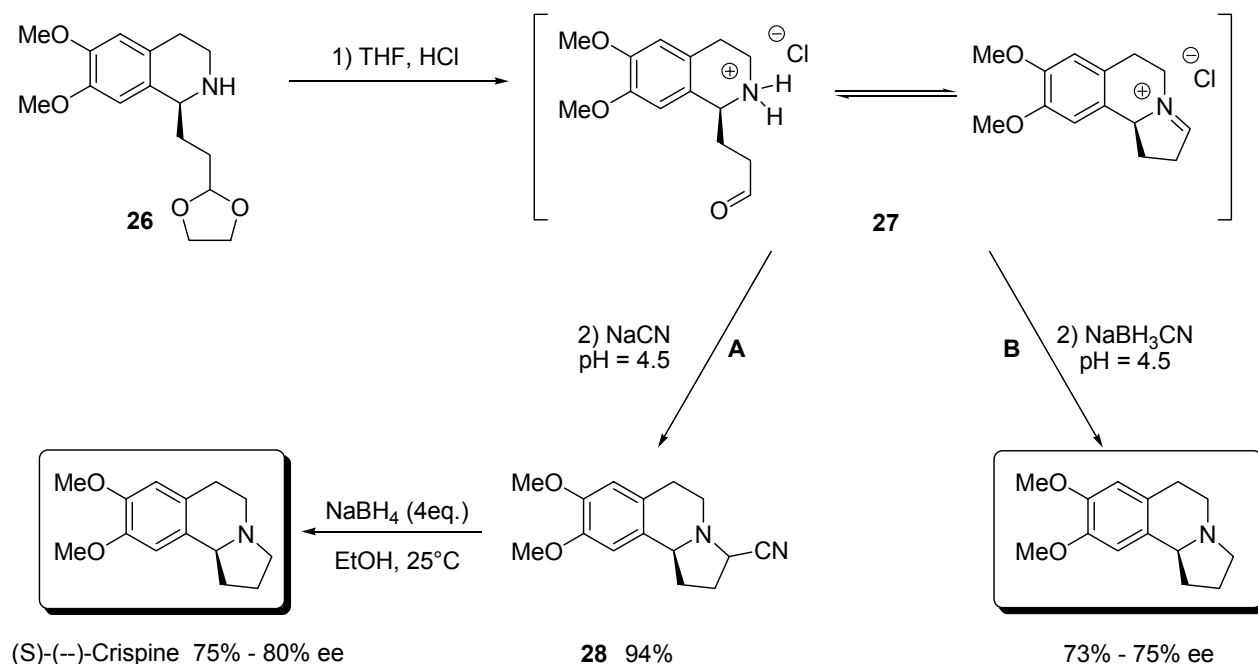


Schéma 30. Synthèse de la (–)-Crispine à partir de **21**.

▪ 2.4. Détermination des excès énantiomériques

Les excès énantiomériques ont été déterminés par RMN ^1H en présence de l'acide thiophosphinique **29** de configuration absolue *R*. De cette manière, il a été possible de s'affranchir du problème du retour à la ligne de base lors de la séparation des deux énantiomères de la Crispine par HPLC chirale. Cet agent de solvation chiral a montré son efficacité lors la détermination de la pureté optique de différents composés optiquement enrichis tels que des alcools ou des amines.⁴⁴ La détermination des excès énantiomériques s'effectue dans notre cas par la mesure des intégrations relatives des protons aromatiques H-7 et H-10 qui résonnent entre $\delta = 8$ ppm et $\delta = 10$ ppm sous la forme de 4 singulets indépendants lorsque le spectre est réalisé dans le C_6D_6 sur un mélange racémique de Crispine

A préalablement préparé au laboratoire (*vide infra*). De cette manière, nous avons mesuré un excès énantiomérique de 80% pour la (–)-Crispine obtenue à partir du dérivé **20** (OTHP) et un excès énantiomérique de 75% pour la (–)-Crispine obtenue à partir du dérivé **21** (acétal). Ces résultats sont en accord avec les excès diastéréoisomériques des amines **20** et **21** mesurés à la suite de la décyanation réductrice des aminonitriles **18** et **19** (Schéma 24). Ces excès montrent donc que la synthèse de la (–)-crispine A s’effectue en l’absence de processus de racémisation.

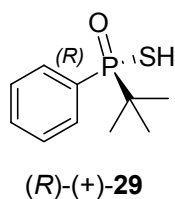


Figure 12. Acide (R)-(+)-*t*-butylphenylphosphinothionique.

▪ **2.5. Résolution cinétique et détermination de la configuration absolue de la (–)-Crispine A**

Lors d’une précédente synthèse, la configuration absolue *R* de la (+)-Crispine A a été déterminée en comparant son pouvoir rotatoire avec celui du composé (R)-**30** (Figure 13).^{11b} Ces deux composés sont dextrogyres et dévient la lumière polarisée avec sensiblement la même amplitude.

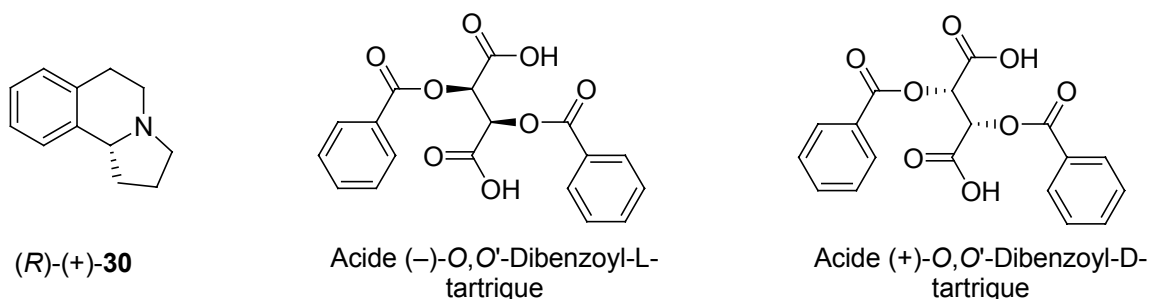


Figure 13.

Suite à la synthèse de la (–)-Crispine A, nous avons décidé d’améliorer la pureté optique de nos échantillons. Pour cela, diverse stratégies sont possibles comme : la variation de la source de chiralité, l’emploi de réducteurs variés lors de l’étape de décyanation réductrice ou plus

classiquement par formation de sels à partir d'acides carboxyliques chiraux. Les sels ainsi formés peuvent être cristallisés dans un solvant approprié pour conduire à des amines optiquement pures. De plus, l'agent de résolution demeure inchangé au cours du processus et peut être réutilisé par la suite. Les interactions ioniques entre les amines et les acides sont idéales puisqu'elles sont facilement rompues par traitement basique pour conduire aux amines optiquement pures. Après différents essais, l'acide 2,3-dibenzoyl-tartrique a été l'agent de résolution de choix. Précisons que ce composé peut être obtenu sous ses deux antipodes optiques *L* et *D* (Figure 7).

L'ajout d'un équivalent d'acide *L*-dibenzoyltartrique à la (–)-Crispine A (80% ee) en solution dans un minimum d'éthanol est suivi de l'évaporation du solvant pour conduire au sel correspondant sous la forme d'une poudre blanche. Cette poudre est recristallisée à chaud dans l'éthanol et est abandonnée à température ambiante pour conduire à des cristaux incolores $\{[\alpha]^{25}_D = -54$ ($c = 1,0$; CHCl_3) $\}$ qui sont obtenus avec un rendement de 75%. L'analyse par RMN ^1H de ces cristaux a été effectuée dans le CDCl_3 . On distingue nettement la présence de deux singulets à $\delta = 6,48$ ppm (1 H) et $\delta = 6,54$ ppm (1 H) ce qui indique la présence probable d'un seul diastéréoisomère. Pour confirmer cette hypothèse, la même expérience a été réalisée à partir d'un mélange racémique de Crispine A qui a été préalablement synthétisé au laboratoire (*vide infra*). L'analyse des tartrates ainsi obtenus par RMN ^1H montre l'apparition d'un signal supplémentaire à $\delta = 6,50$ ppm (1 H), mettant ainsi en évidence la non équivalence magnétique des protons H-7 et H-10 entre chaque diastéréoisomère. Les spectres RMN ^1H montrent également la présence d'une molécule d'éthanol par molécule de Crispine.

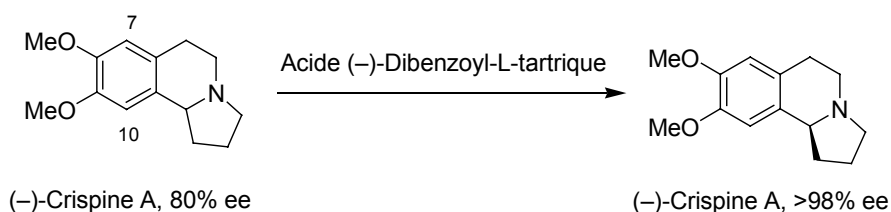


Schéma 31. Résolution de la (–)-Crispine A.

L'analyse par diffraction des rayons X des cristaux optiquement purs a ensuite permis de conforter l'hypothèse d'une configuration absolue *S* pour la (–)-Crispine A. L'étude cristallographique montre bien la présence d'une molécule de tartrate (*R R*) pour une molécule de Crispine ainsi qu'une molécule d'éthanol dans l'unité asymétrique (Figure 14).

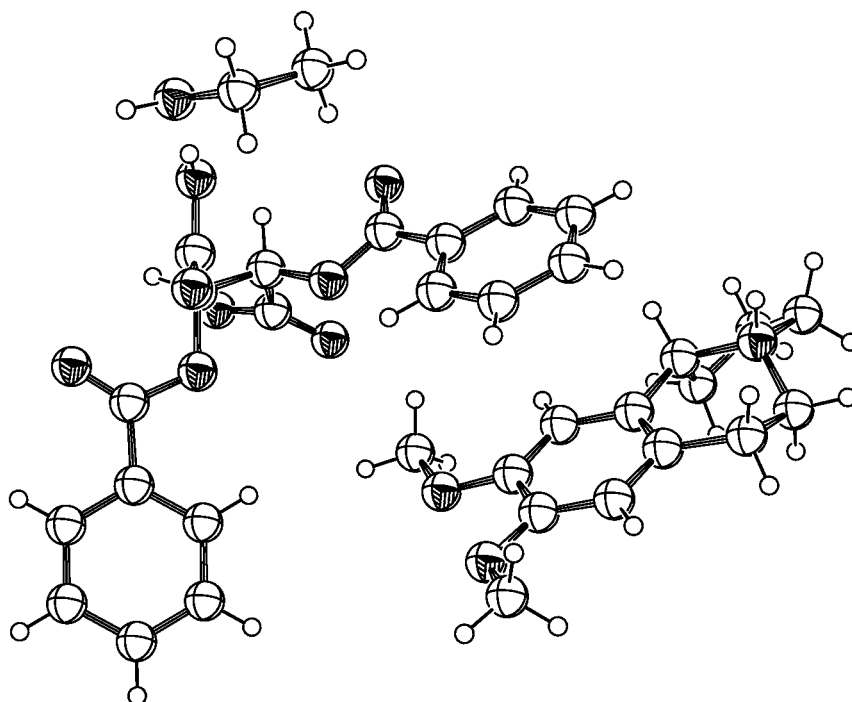


Figure 14. Diagramme ORTEP du sel de (–)-2,3-dibenzoyl-*L*-tartrate de (–)-Crispine A.

Après traitement basique à l'aide de soude à 10% puis extraction à l'éther, la (*S*)-(–)-Crispine A libre est obtenue avec un excès énantiomérique >98% (mesuré par RMN ^1H en présence de l'acide thiophosphinique **29**). La mesure du pouvoir rotatoire de notre échantillon $\{[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -97 \text{ (c = 1,0 ; CHCl}_3)\}$ est en accord avec les valeurs rapportées dans la littérature, 11b {énantiomère *R* ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +100 \text{ (c = 1,5 ; CHCl}_3)\}$.

▪ 2.6. Synthèse racémique et dédoublement de la (\pm)-Crispine A

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la Crispine A a été synthétisée sous sa forme racémique pour mesurer les différents excès énantiomériques par RMN ^1H . Compte-tenu des rendements observé (70%) lors de la formation des tartrates dérivés de la (–)-crispine A, nous avons entrepris le dédoublement du mélange racémique.

La synthèse de l'isoquinoléine **32** est effectuée par une cyclisation de Pictet-Spengler de l'amine commerciale **31** à l'aide de paraformaldéhyde dans l'acide formique (Schéma 32). La condensation de l'isoquinoléine **32** et de l' α -méthylbromure de benzyle est effectuée en présence de base de Hünig dans l'acétonitrile pour conduire à l'isoquinoléine **33** avec un rendement de 73%. La suite réactionnelle permettant la synthèse de la *rac*-Crispine A est identique à celle décrite en série optiquement pure.

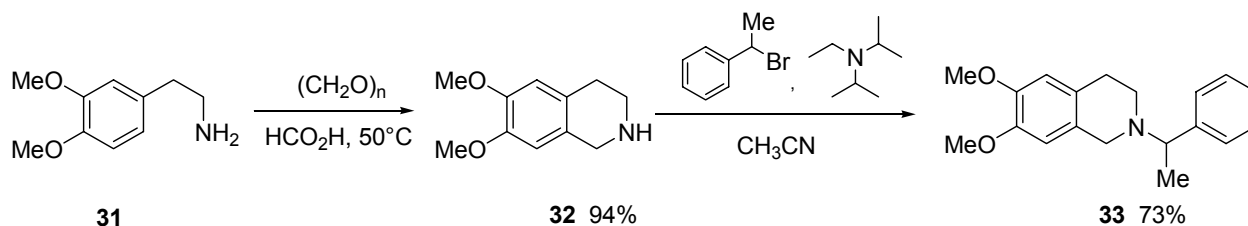


Schéma 32. Synthèse de l'intermédiaire *rac*-33.

Les sels de tartrate correspondants sont alors préparés par chauffage d'une quantité équimolaire de l'acide *L*-dibenzoyl-tartrique en présence de (\pm)-Crispine dans l'éthanol. Après évaporation du solvant et chauffage du solide dans un minium d'éthanol, la solution est abandonnée à température pour conduire au *L*-tartrate de (–)-crispine A que l'on obtient avec un rendement de 40%. L'analyse par RMN ^1H des cristaux ainsi obtenus montre la présence de deux singulets caractéristiques à $\delta = 6,48$ ppm (1 H) et $\delta = 6,54$ ppm (1 H) ($\Delta = 12,80$ Hz). L'évaporation du filtrat conduit à l'obtention majoritaire du *L*-tartrate de (+)-crispine A qui, analysé par RMN ^1H , présente deux singulets à $\delta = 6,50$ ppm et $\delta = 6,55$ ppm ($\Delta = 17,70$ Hz).

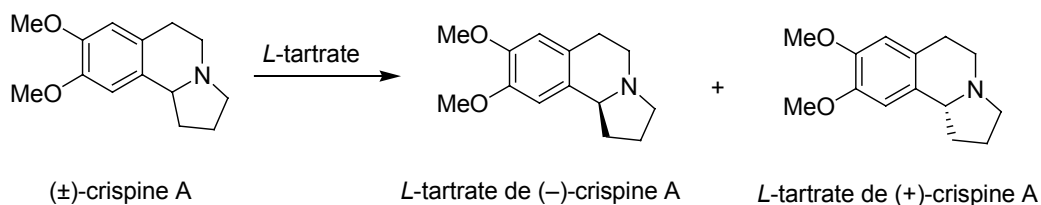


Schéma 33. Dédoublage de la (\pm)-Crispine A.

IV. Synthèse totale de la (*R*)-(-)-Bernumicine.

Les plantes dérivant des *Berberis*, arbustes de la famille des Berbéridacées, ont été longtemps utilisées en médecine traditionnelle dans différentes régions du monde. C'est le cas de la Vinette ou "barberry" (*Berberis vulgaris*) dont l'écorce est connue pour produire des extraits antiseptiques et dépuratifs. Le constituant majeur de cette écorce est la Berbérine (**34**) (Figure 15),⁴⁵ une molécule connue pour posséder de nombreuses propriétés antifongiques et antibactérienne. Elle est également présente dans les racines d'autres plantes de cette famille comme la *Berberis aquifolium* ou la *Berberis arista*.

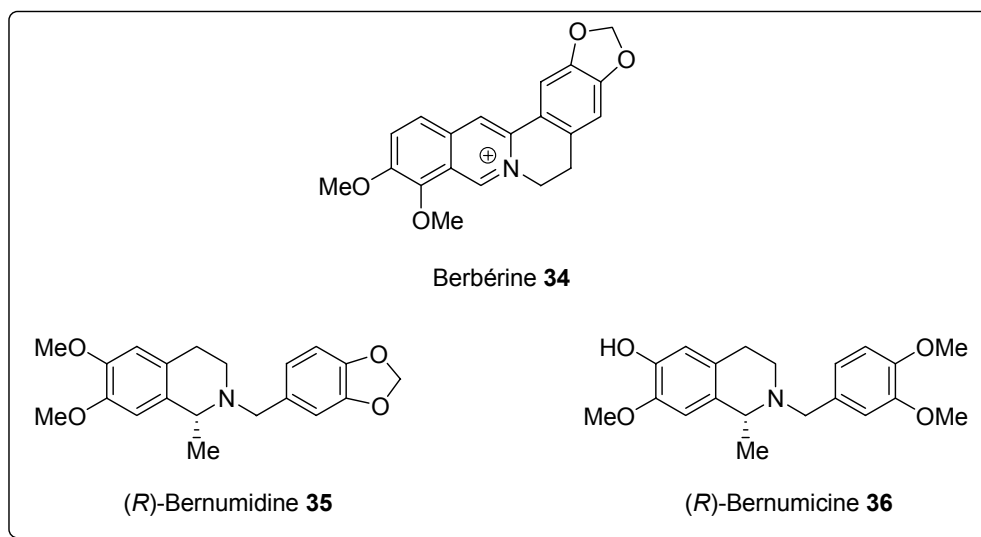


Figure 15. Structures de la Berbérine, Bernumidine et Bernumicine.

En 1993, Karimov et Shakirov⁴⁶ ont reporté leurs travaux effectués sur *Berberis nummularia*, une plante poussant dans la province de Ferghana, à l'est de l'Ouzbékistan. La purification des extraits de feuilles de *Berberis nummularia* a conduit à isoler la berbérine, ainsi que deux nouveaux alcaloïdes. Des études par RMN ¹H et spectrométrie de masse ont permis la détermination de la structure de ces amines optiquement actives, qui ont été nommées par la suite Bernumidine (**35**) et Bernumicine (**36**). Depuis, une seule synthèse totale de ces composés a été reportée dans la littérature en 2001 par le groupe de Y. Vallée.⁴⁷ Ces composés sont obtenus par résolution de mélanges racémiques sur les intermédiaires clés.

Afin de réaliser une synthèse énantiosélective de la (*R*)-(-)-Bernumicine (**36**), nous avons souhaité faire appel à la séquence d'alkylation-réduction connue au laboratoire et décrite de manière rétrosynthétique dans le Schéma 34.

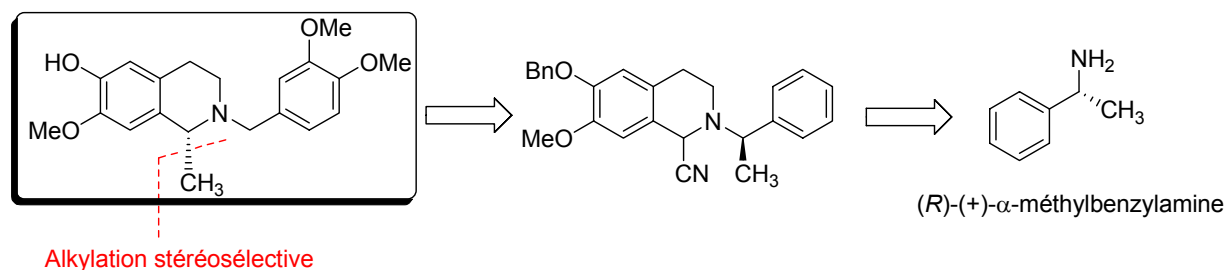
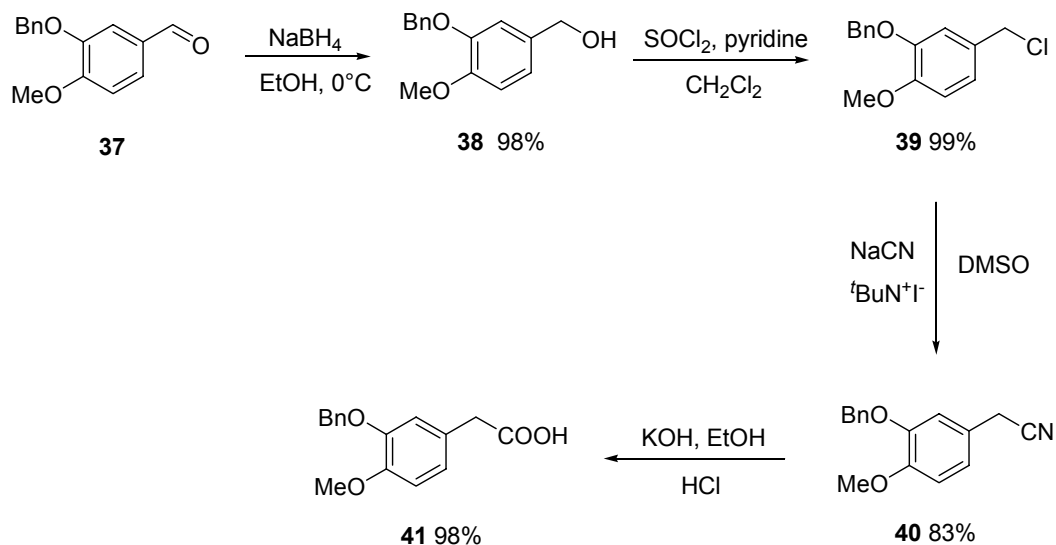


Schéma 34. Synthèse de la (*R*)-bernumicine via l'utilisation d'α-aminonitriles chiraux.

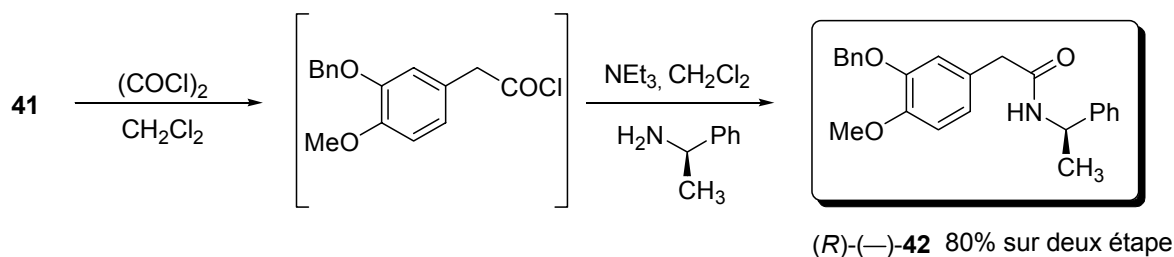
1. Synthèse de l'α-aminonitrile **45**

1.1. Synthèse du précurseur isoquinoléine **44**

L'acide benzylique 2-benzyloxy-3-méthoxy **41** n'étant pas commercial, nous l'avons synthétisé à partir de la *p*-benzyloxyvanilline **37** (Schéma 35). La réduction de la fonction aldéhyde en alcool correspondant est effectuée à 0° C, dans l'éthanol par action de deux équivalents de NaBH₄. Le dérivé **38**, obtenu avec un rendement de 98%, est ensuite agité en présence de chlorure de thionyle et de pyridine dans le dichlorométhane, à température ambiante, pour former le dérivé chloré **39** qui est obtenu sous la forme d'un solide blanc (Pf = 67 °C) avec un rendement quantitatif. Le solide blanc obtenu est dissous dans le DMSO puis est ensuite agité en présence de cyanure de sodium (1.5 équivalents) avec une quantité catalytique de iodure de tétrabutylammonium (10% molaire), pour conduire au nitrile **40** avec un rendement de 83%. L'acide benzylique **41** est obtenu avec un rendement de 98% par chauffage au reflux de **40** dans la potasse alcoolique.

Schéma 35. Synthèse de l'acide benzylique **41**.

L'ajout de chlorure d'oxalyle sur **41** dans le dichlorométhane permet de conduire au chlorure d'acide correspondant. Ce dernier étant très sensible à l'air et à la chaleur, le mélange réactionnel est évaporé à froid et engagé directement dans l'étape suivante sans purification. Le brut réactionnel est dissous dans le dichlorométhane et à cette solution est ajouté goutte à goutte à 0 °C un mélange de (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine (1 équivalent) et de triéthylamine (1,4 équivalents). L'ajout de HCl aqueux (2,5*M*), suivi d'un lavage en milieu basique permet d'obtenir l'amide **42** sous la forme d'un solide blanc, avec un rendement global de 80% $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} -16,5$ (*c* 1,0 ; CHCl_3) $\}$.

Schéma 36. Synthèse de l'amide (*R*)-(-)-**42**.

L'amide est ensuite réduit en amine correspondante en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 équivalents) et de 3,5 équivalents de complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ au reflux du THF dans les conditions optimisées au laboratoire. Après deux heures de chauffage, le mélange réactionnel est refroidi puis acidifié par ajout de HCl 6*M* à 0 °C. La solution est agitée pendant une nuit afin de décomplexer totalement l'amine des composés du bore. Elle est rendue basique par

introduction de soude en pastille pour conduire à l'amine (+)-**43** $\{[\alpha]_D^{20} +28,43$ (c 1,02 ; CHCl_3) $\}$, qui est obtenue sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 90% après purification sur colonne de gel de silice (Schéma 37). L'isoquinoléine (–)-**44** $\{[\alpha]_D^{20} -7,5$ (c 1,00 ; CHCl_3) $\}$ est obtenue avec un rendement de 95% par cyclisation de Pictet-Spengler que l'on effectue à 50 °C dans l'acide formique en présence de paraformaldéhyde.

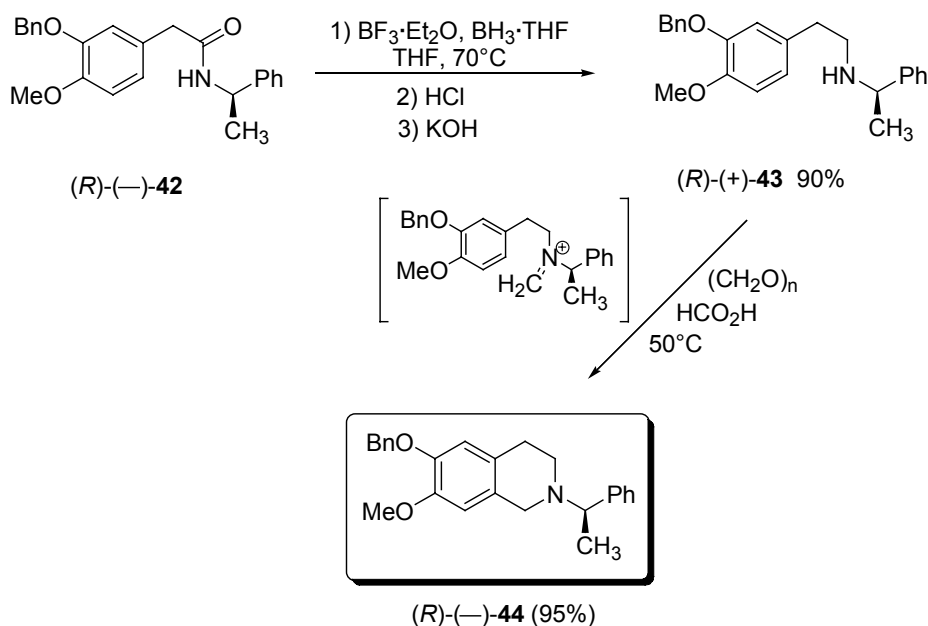
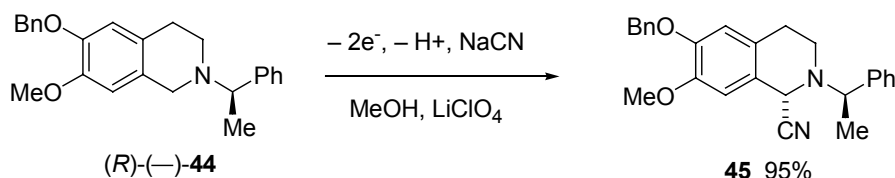


Schéma 37. Synthèse de la tétrahydroisoquinoléine (R)-(-)-44.

■ 1.2. Cyanation anodique de l'isolquinoline (R)-(-)-44

La cyanation électrochimique en position α de l'atome d'azote s'effectue dans les mêmes conditions que celles mises au point lors de la synthèse de la (–)-Crispine. Une étude analytique est effectuée à l'aide d'une électrode de carbone vitreux dans le méthanol, en présence de perchlorate de lithium à une concentration de 20 g.L^{-1} et de 2 équivalents de cyanure de sodium. Les voltamogrammes ainsi obtenus montrent la présence de deux systèmes irréversibles consécutifs enregistrés à des potentiels de +1.05 V/ECS et +1.50 V/ECS, qui correspondent respectivement à l'oxydation de l'azote puis du noyau catéchol. De manière prévisible, la présence d'un groupement benzyle en position ne modifie pas le potentiel d'oxydation du noyau aromatique.

Schéma 38. Cyanation anodique de l'isoquinoline **44**.

L'oxydation de l'isoquinoléine **44** est donc effectuée dans une cellule d'électrolyse à compartiments non séparés à un potentiel contrôlé de +1,00 V/ECS. L'anode est constituée d'une électrode en carbone vireux de 10 cm diamètre, et la cathode d'une tige de carbone plongeant dans la solution d'électrolyse. L'électrolyse est réalisée sur 3g d'amine dissoute dans 300 mL de méthanol en présence de 2,5 équivalents de NaCN et de 1 équivalent d'acide acétique.

Après la consommation de 2 Faradays par mole de substrat, on observe bien la disparition du premier pic anodique à +1,05 V/ECS. L' α -aminonitrile **45** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 95%. Les analyses par RMN ^1H effectuées à $t = 0$ dans C_6D_6 montrent alors la présence de deux diastéréoisomères selon un ratio 2/1. On constate également une isomérisation lente de l'échantillon dans le solvant deutéré puisque le spectre RMN ^1H réalisé après 48 heures montre que les deux diastéréoisomères sont présents selon un ratio 1/1. Le mélange des α -aminonitriles **45** a ensuite été cristallisé à chaud dans l'éthanol. On observe la formation de plaquettes qui ont été analysées par diffraction des rayons X. Curieusement, nous constatons que le cristal est constitué de l'assemblage de 3 molécules selon un rapport 2/1. Il est également possible de voir que le composé majoritaire possède une configuration absolue (*R,R*) et que le composé minoritaire possède une configuration absolue (*R,S*) (Figure 15). Ces résultats sont en accord avec les observations effectuées en RMN ^1H . Précisons qu'il n'a pas été possible d'obtenir l'aminonitrile **45** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. En conséquence, la réaction d'alkylation a été effectuée sur le mélange des aminonitriles (*R,R*)-**45** et (*R,S*)-**45** obtenus selon un rapport 2/1.

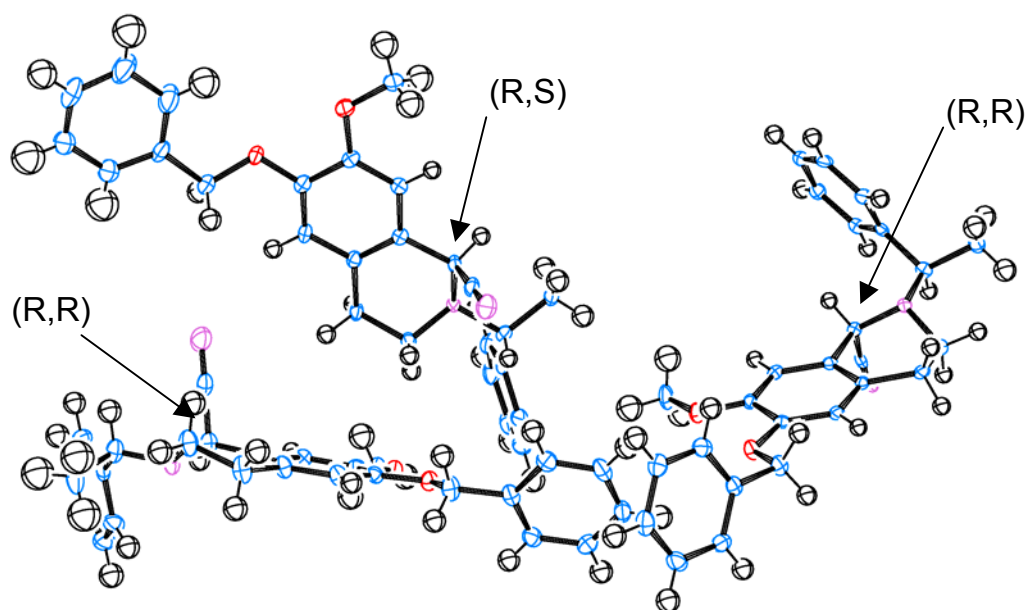


Figure 16. Diagramme ORTEP de l' α -aminonitrile **45**.

2. Séquence Alkylation/Réduction

Le mélange (2/1) des α -aminonitriles (*R,R*)-**45** et (*R,S*)-**45** est solubilisé dans du THF anhydre puis la solution est refroidie à environ $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ et est maintenue sous argon à cette température. On ajoute ensuite 1,5 équivalents de LDA que l'on prépare par addition de 1,5 équivalents de *n*BuLi 2,5M sur 1,8 équivalents de diisopropylamine. On constate une coloration jaune de la solution qui devient rouge à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solution est refroidie à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis on ajoute ensuite 6 équivalents de iodométhane sur l'anion formé pour former l' α -aminonitrile **46**. Le mélange réactionnel est traité par une solution aqueuse de NaCN à 5 % qui est ensuite extraite par de l'éther diéthylique pour conduire à un brut réactionnel, dont l'analyse par RMN ^1H montre la présence de nombreux produits secondaires. Ceci témoigne d'une forte instabilité de l' α -aminonitrile **46** probablement en raison de la présence du groupement O-Bn sur le carbone C-6 du noyau isoquinoléine. Précisons que ce problème d'instabilité n'a pas été rencontré lors de l'alkylation de l' α -aminonitrile (+)-**1** qui possède deux groupements OMe en position C-6 et C-7 (Schéma 24). Afin de pallier à cet

inconvenient, nous avons décidé d'effectuer l'étape de décyanation réductrice sans isoler l' α -aminonitrile **46**. A la solution, on ajoute à 0 °C un excès l'éthanol puis 4 équivalents de NaBH_4 . Après trois heures d'agitation à cette température, on obtient un brut réactionnel qui est purifié sur colonne de gel de silice pour conduire à l'isoquinoléine (+)-**47** $\{[\alpha]_D^{20} + 9,73$ (c 1,13 ; CHCl_3) $\}$ qui est obtenue avec un rendement de 50% et un excès diastéréoisomérique de 80%. La purification sur colonne de silice permet également d'isoler la quinolone (+)-**48** $\{[\alpha]_D^{20} + 55,9$ (c 0,64 ; CHCl_3) $\}$ (Schéma 39) avec un rendement de 10%. La formation de ce composé provient vraisemblablement de l'oxydation de l'anion intermédiaire par de l'oxygène moléculaire résiduel. Ce phénomène a été observé lors de la réduction d'un α -aminonitrile dérivé de la Galanthamine par LiAlH_4 .⁴⁸ Il n'a toutefois pas été possible d'améliorer le rendement en isoquinoléine (+)-**47** attendue qui reste limité à 50%. En effet, malgré de nombreux essais, nous constatons que l'alkylation par le iodure de méthyle n'est pas complète et conduit après décyanation réductrice à la formation de l'isoquinoléine non alkylée (–)-**44** avec un rendement de 10%. La présence du groupement OBn semble donc diminuer significativement la réactivité de l' α -aminonitrile.

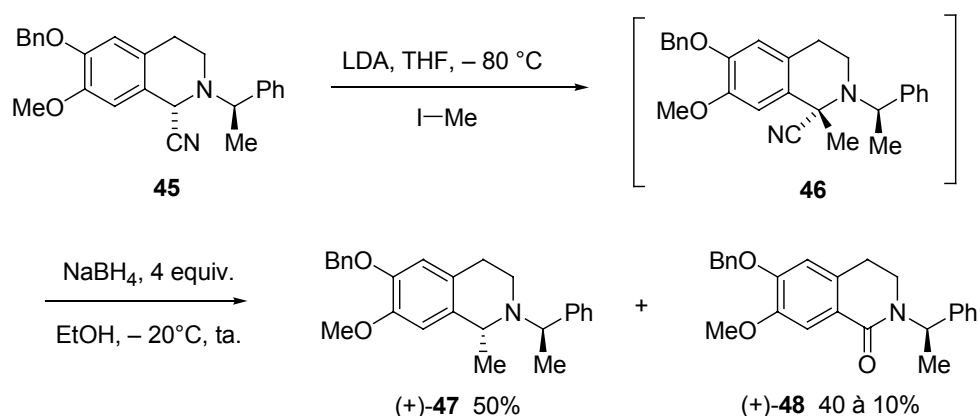


Schéma 39. Synthèse de l'isoquinoléine (+)-**47**.

Comme dans le cas de la Crispine, la stéréochimie peut ici être expliquée par la présence d'une contrainte allylique 1,3 dans le rotamère **B** déplaçant l'équilibre vers l'iminium **A** (Schéma 40). Ceci conduit à l'addition d'un ion hydrure selon un mode "unlike" (intermédiaire **B**) pour conduire au dérivé (*R, R*) avec un excès diastéréomérique de 80% qui a été déterminé par RMN ^1H . Cet excès diastéréoisomérique est identique à ceux obtenus lors de la décyanation réductrice des α -aminonitriles **18** et **19** (Schéma 24). La diastéréosélectivité

de la réaction est donc indépendante de la nature de la chaîne située en position C-1.

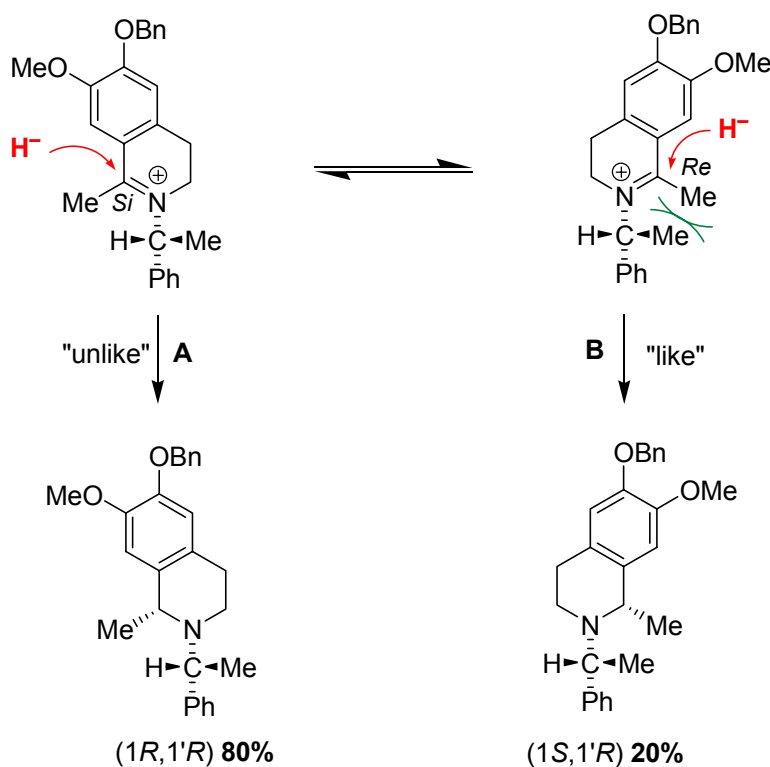


Schéma 40. Mécanisme proposé pour la formation préférentielle de l'isoquinoléine (+)-47.

3. Séquence Déprotection / N-Alkylation.

La déprotection des fonctions amine et phénol a ensuite été réalisée en une seule étape, par action de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ dans l'éthanol sous une pression d'hydrogène de 10 bars. L'isoquinoléine **49** est obtenue sous la forme d'un solide beige (P.f = 229 °C) avec un rendement de 66% après purification sur gel de silice.

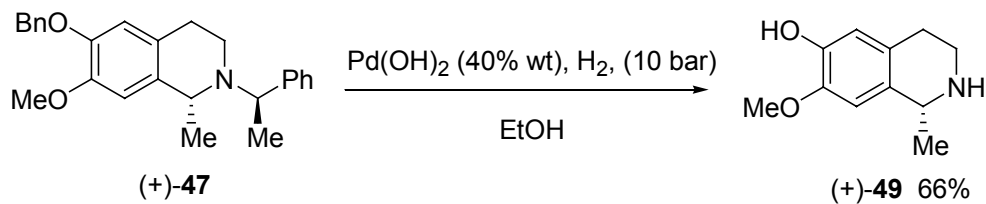


Schéma 41. Déprotection de (+)-47.

Ce solide a été recristallisé dans l'éthanol à chaud pour conduire à des monocristaux dont

l'analyse par diffraction des rayons X confirme la structure proposée (Figure 17). Notons que la présence d'une fonction phénol diminue très fortement la solubilité du composé. Pour cette raison, le pouvoir rotatoire de l'isoquinoléine **49** n'a pas été mesuré.

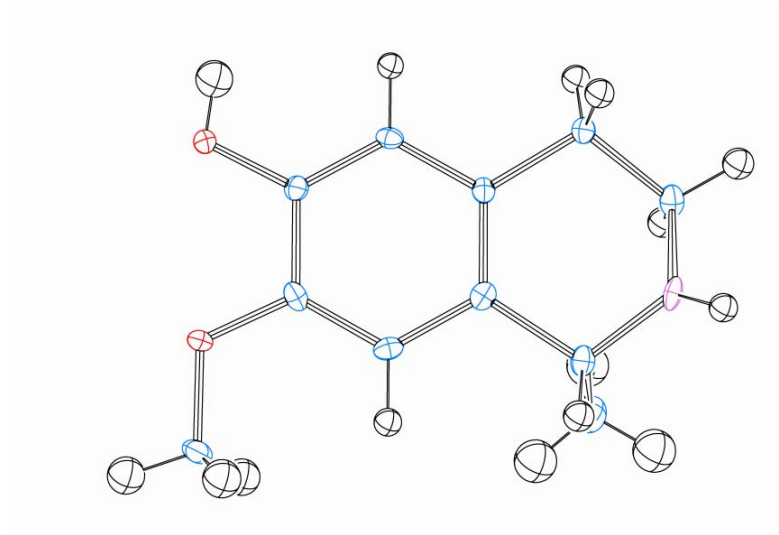


Figure 17. Diagramme ORTEP de l'isoquinoléine-**49**.

Le 4-(bromométhyl)-1,2-diméthoxybenzène **51** a été synthétisé à partir de l'alcool correspondant **50** par action de 1.4 équivalents de tribromure de phosphore. La *N*-alkylation est réalisée dans un mélange de dichlorométhane et de méthanol à température ambiante en présence d'un équivalent du dérivé bromé **51** et de 2 équivalents de base de Hünig. Après 5 heures d'agitation la Bernumicine est isolée avec un rendement de 79% après purification sur colonne de gel de silice {P.f = 159 °C ; $[\alpha]_D^{20}$ -6,75 (c = 0,64 ; CHCl₃)}.

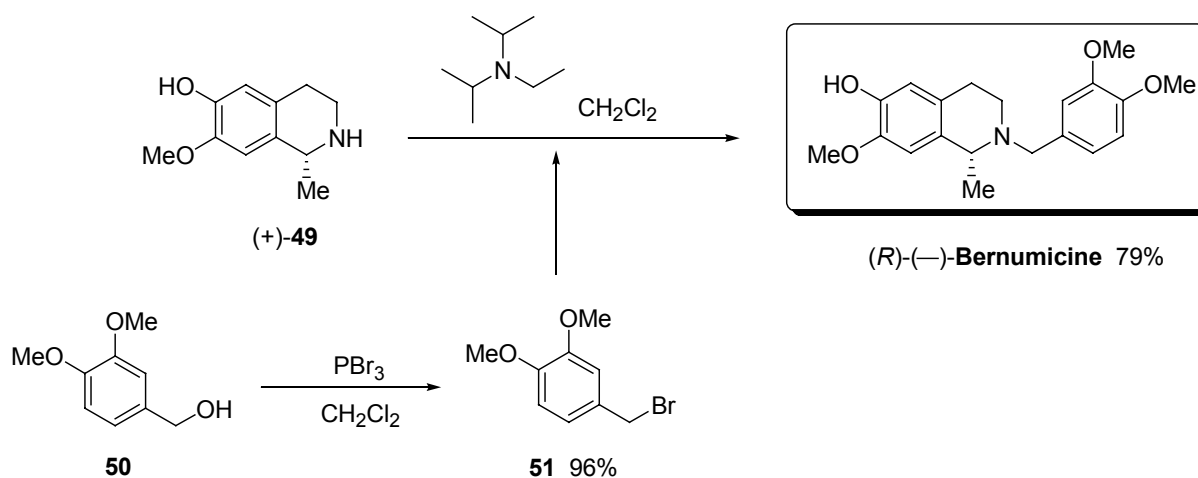


Schéma 42. Synthèse de la (-)-Bernumicine.

La cristallisation de la Bernumicine a pu être réalisée à chaud, dans l'éthanol (Figure 18).

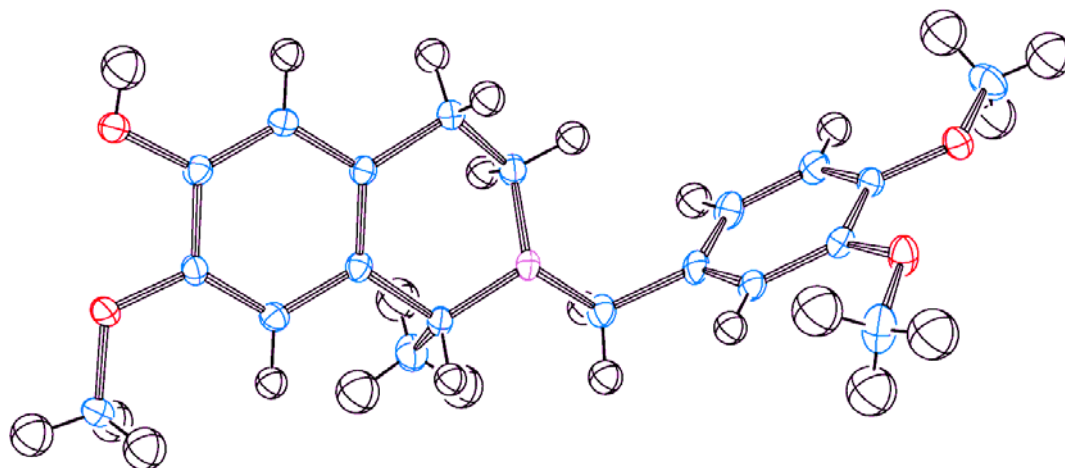


Figure 18. Diagramme ORTEP de la (R)-(-)-Bernumicine.

L'ajout d'une quantité stoechiométrique de l'agent de solvation chiral phosphoré **29** a permis de mettre en évidence par RMN ^1H un excès énantiomérique supérieur à 90%. Des études complémentaires sont en cours de réalisation au laboratoire afin de vérifier si ce rapport énantiomérique est dû ou non à la cristallisation préférentielle d'un énantiomère.

La comparaison avec la littérature reste cependant problématique puisque la seule valeur du pouvoir rotatoire reportée à ce jour n'est pas en accord avec notre valeur expérimentale. Après un dédoublement à l'aide du *L*-acide tartrique, l'équipe de Y. Vallée⁴⁷ a en effet reporté un pouvoir rotatoire spécifique dextrogyre $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} +45,5$ (c 0,02 ; CHCl_3) $\}$ pour la (R)-Bernumicine. Il faut toutefois noter que cette valeur a été mesurée à une concentration de 0,02 g.cm^{-3} , ce qui représente un angle de déviation de +0,009 degrés, correspondant approximativement à la marge d'erreur possible lors de l'analyse.

De manière similaire, la synthèse de la (R)-Bernumidine (Schéma 43) a été réalisée au laboratoire par alkylation de la (R)-(+)-salsolidine $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} +52,4$ (c 1 ; EtOH); 98% ee $\}$. La valeur du pouvoir rotatoire spécifique de notre échantillon $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3,7$ (c 0,65 ; CHCl_3), 98% ee $\}$ n'est également pas en accord avec celui proposé par l'équipe de Y. Vallée $\{[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18,0$ (c 0,05 ; CHCl_3), 70% ee $\}$.⁴⁷

Notons que dans notre cas, le pouvoir rotatoire spécifique de la (*R*)-Salsolidine est totalement en accord avec les données de la littérature (Schéma 43).⁴⁹⁻⁵⁰

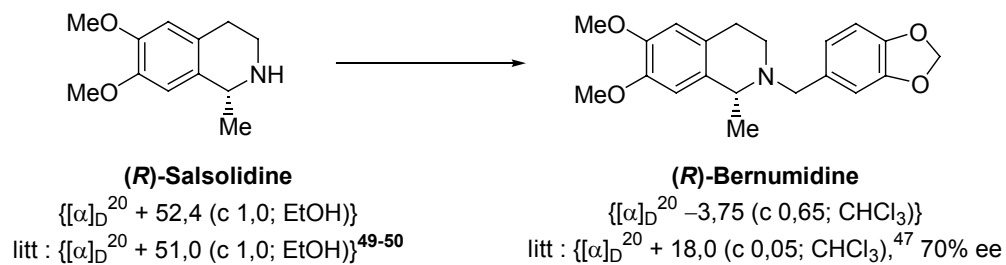


Schéma 43. Synthèse de la (*R*)-Bernumidine.

Conclusion et perspectives

Parmi les différentes voies permettant l'accès à des isoquinoléines chirales, très peu utilisent l'inversion de la polarité du système C=CN pour former de nouvelles liaisons C1-C α . Au cours de ce travail, nous avons réalisé la métallation de deux α -aminonitriles préparés par oxydation anodique pour conduire à la synthèse de la (*S*)-(-)-Crispine et de la (*R*)-(-)-Bernumicine, deux alcaloïdes naturels. Ces α -aminonitriles ont été déprotonés à l'aide de diisopropylamidure de lithium pour former des intermédiaires lithiés pouvant être condensés sur des iodures d'alkyle. L'étape de décyanation réductrice des α -aminonitriles quaternaires a ensuite permis l'obtention des isoquinoléines substituées avec des excès diastéréomériques de 80%.

Il reste cependant certaines études à réaliser, notamment dans le cas de la (*R*)-Bernumicine pour laquelle les pouvoirs rotatoires spécifiques ne sont pas en accord avec les valeurs rapportées dans la littérature.

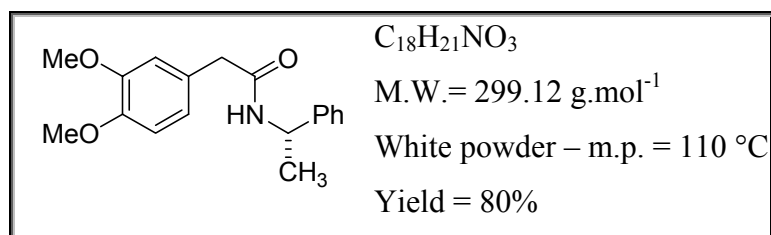
Partie Expérimentale

Experimental section

General experimental procedure

Purification by column chromatography was performed with 70–230 mesh silica gel (Merck). TLC analyses were carried out on alumina sheets precoated with silica gel 60 F254 and visualized with UV light; R_f values are given for guidance. NMR spectra were recorded with a Bruker Avance DRX 500 FT spectrometer [500 MHz (^1H) and 100 MHz (^{13}C)], a Bruker AH 300 FT spectrometer [300 MHz (^1H) and 75 MHz (^{13}C)]. Chemical shifts are expressed in ppm downfield from TMS. Data are reported as follows: Chemical shift [multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: double doublet, ddd: double double doublet, dm: double multiplet, dt: double triplet, t: triplet, td: triple doublet, tm, triple multiplet, tt: triple triplet, q: quartet, quint: quintuplet, m: multiplet, br: broad), coupling constants (J) in Hertz, integration]. Numbers of attached proton(s) in the ^{13}C NMR spectra were elucidated using DEPT 135 and non-decoupling mode. High resolution mass spectra were obtained with a Mat 311 double focussing instrument at the CRMPO "Centre de Mesures Physiques de l'Ouest" with a source temperature of 170 °C. An ion accelerating potential of 3 kV and ionizing electrons of 70 eV were used. Melting points were measured on a Kofler apparatus, the values reported in °C, and were uncorrected. For air sensitive reactions, all glassware was oven dried (120 °C) over a 24 h period and cooled under a stream of argon. All commercially available reagents were used as supplied. THF was distilled over sodium benzophenone ketyl and stored under an atmosphere of argon. Diisopropylamine was distilled from potassium hydroxide. Air-sensitive reagents were transferred by syringe or with a double-ended needle. Yields refer to chromatographically and spectroscopically (^1H , ^{13}C) homogeneous material.

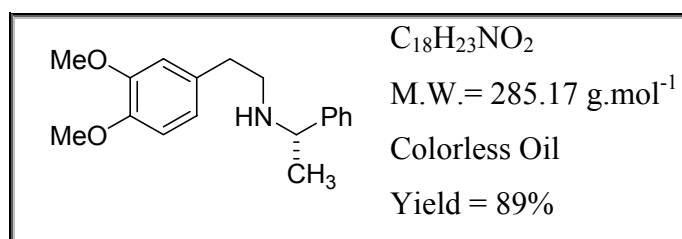
(S)-2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-(1-phenyl-ethyl)-acetamide (4).



(3,4-Dimethoxyphenyl)-acetic acid (2.50 g, 12.75 mmol) was dissolved in dichloromethane (25 mL) and the system was cooled to 0 °C. Thionyl chloride (2.17 mL, 29.73 mmol) was

added dropwise and the resulting green solution was heated at reflux for 1.5 h. Dichloromethane was distilled off under reduced pressure to give a maroon colored paste which was dissolved in dichloromethane (25 mL). The solution was added dropwise at 0 °C on a mixture of triethylamine (2.47 mL, 1.79 g, 17.70 mmol) and (*S*)-(-)-1-phenyl-ethylamine (1.78 mL, 1.67 g, 13.80 mmol,) in 25 mL dichloromethane. This solution was then stirred at 20 °C for 2 h and was quenched with a 5% HCl solution (40 mL). The aqueous layer was discarded and the organic phase was washed by a 5% NaHCO₃ solution and was dried over MgSO₄. After concentration under pressure, the resulting orange solid was vigorously stirred in diethyl ether (100 mL) for 3 h. The resulting precipitate was then filtered to yield a powder which was purified over a silica column (dichloromethane/diethylether, 90:10) to yield amide (*S*)-4 (3.06 g, 80%). White powder; m.p. 110–112 °C, lit³⁴: 107–109 °C; *R*_f = 0.40 (diethyl ether/dichloromethane, 10:90); [α]_D²² –16.5, (*c* 1, CHCl₃), lit³⁵: –17.4, (*c* 0.29, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm = 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 5.09 (quint, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.22 (br. d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 6.74–6.80 (m, 3 H), 7.18–7.21 (m, 3 H), 7.25–7.27 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm = 21.79, 43.19, 48.62, 55.75, 55.84, 111.44, 112.26, 121.46, 125.96, 127.17, 127.57, 128.52, 143.27, 148.14, 149.11, 170.37. HRMS (EI⁺): calcd. for C₁₈H₂₁NO₃, [*M*⁺] 299.1521; found 299.1526. C₁₈H₂₁NO₃ (299.36): calcd. C 72.22, H 7.07, N 4.68, found C 72.07, H 7.00, N 4.64.

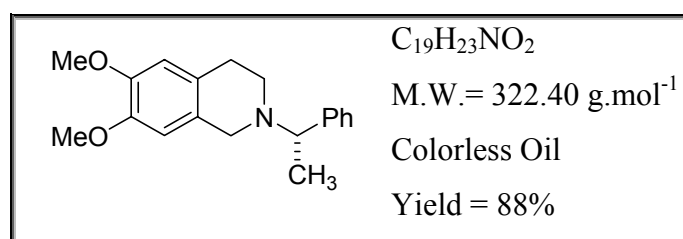
(*S*)-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-(1-phenylethyl)-amine (5)



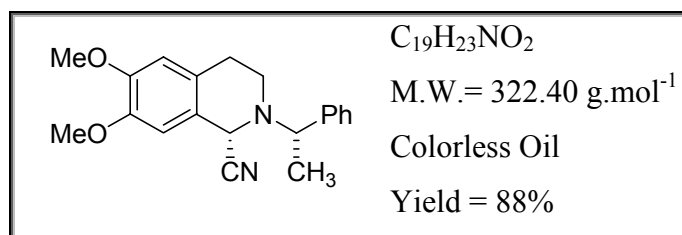
BF₃·Et₂O (1.20 mL, 1.34 g, 9.46 mmol) was slowly added at 20 °C to a THF solution (15 mL) of the amide (*S*)-(-)-4 (1.50 g, 5.01 mmol). The temperature was increased to 70 °C and borane tetrahydrofurane complex (C = 1M in THF, 3.5 eq.) was added dropwise over a period of 10 min. The solution was then refluxed for 2 h and was quenched by a slow addition of 5 M HCl (20 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then for 1 h at 20 °C. This solution was basified with KOH pellets (15 g) until complete precipitation of the amine. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL × 2) and the organic phases dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting crude oil was purified by column chromatography (dichloromethane/ethanol, 90:10) to yield the amine (*S*)-(-)-(5) as a colorless

viscous oil (1.27 g, 89%). $R_f = 0.5$ (methanol/dichloromethane, 5:95). $[\alpha]_D^{22} -42.6$, (c 1.15, CHCl_3), lit: -38.9 , (c 1.7, CH_2Cl_2). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.70–1.90 (br., 1 H), 2.65–2.75 (m, 4 H), 3.74 (q, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 6.65–6.70 (m, 2 H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.15–7.29 (m, 5 H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = 24.22, 35.77, 48.84, 55.68, 55.79, 58.16, 111.24 (t), 111.85 (t), 120.57, 126.49, 126.84, 128.35, 132.51, 145.39, 147.37, 148.85. HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, $[\text{M}^+]$ 285.1729; found : 285.17754. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (285.38): calcd. C 75.76, H 8.12, N 4.91, found C 74.76, H 8.14, N 4.76.

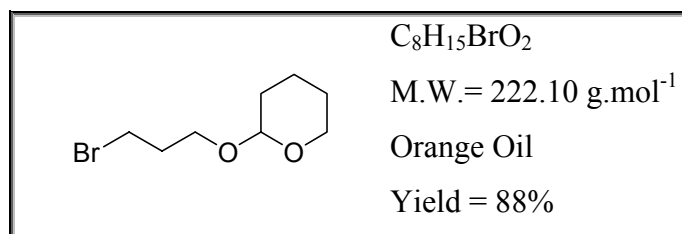
(S)-6,7-Dimethoxy-2-(1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine (6)



Formic acid (4.43 mL, 5.40 g, 117.40 mmol) was added dropwise to (S)-(-)-**5** (2.52 g, 8.83 mmol) at 0 °C followed by the addition of paraformaldehyde (0.27 g, 9.0 mmol). The reaction was heated at 50 °C for 12 h and the resulting mixture was poured on 50 mL of water. The solution was made basic (pH = 12) by the addition of NaOH pellets until the amine precipitated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL \times 2). The combined organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 70:30) to yield (S)-(+)-**6** (2.32 g, 88%) as a colorless paste which solidified upon cooling. White powder; m. p. 96 °C; R_f : 0.40 (diethyl ether/petroleum ether, 70:30). $[\alpha]_D^{22} + 7.35$, (c 1.02, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 1.46 (d, $J = 6.70$ Hz, 3 H), 2.55–2.83 (m, 4 H), 3.48 (d, $J_{\text{AB}} = 14.50$ Hz, 1 H), 3.53 (q, $J = 6.70$ Hz, 1 H), 3.72 (d, $J_{\text{AB}} = 14.50$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 6.49 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 7.24–7.39 (m, 5 H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = 20.28, 28.89, 48.15, 53.26, 55.87 (2 C), 64.45, 109.62, 11.28, 126.42, 126.91, 126.97, 127.55, 128.30, 144.38, 147.13, 147.40. HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, $[\text{M}^+]$ 297.1729; found 297.1721. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (297.39): calcd. C 76.73, H 7.80, N 4.71, found C 76.61, H 7.81, N 4.70.

(S,S)-6,7-Dimethoxy-2-(1-phenyl-ethyl)1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carbonitrile (1)

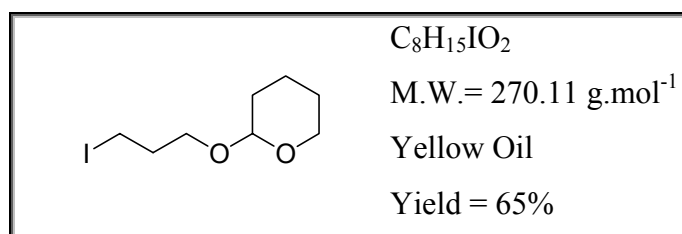
(+)-**16** (2.0 g, 6.73 mmol) was dissolved in methanol (300 mL) containing LiClO₄ (3.0 g) and NaCN (0.82 g, 16.73 mmol). To this was added acetic acid (0.38 mL, 0.39 g, 6.50 mmol) and the solution was placed in a non divided cell fitted with a glassy carbon electrode (diameter 10 cm) as anode and a carbon rod as cathode. The working potential was adjusted +0.95 V/SCE and after 2.0 F mol⁻¹ had been consumed, water was added to the anolyte and methanol was carefully evaporated under reduced pressure. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was taken up in diethyl ether to afford (+)-**1** as a white powder (1.91 g, 88%). White powder, m.p. = 172 °C. [α]_D²² + 40.0, (*c* 1.01, C₆H₆). ¹H NMR (C₆D₆, 500 MHz) δ ppm = 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 2.46 (dm, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 2.79 (td, *J* = 11.8, 4.0 Hz, 1 H), 2.95 (ddd, *J* = 16.0, 11.8, 6.2 Hz, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.21 (ddm, *J* = 11.8, 4.0 Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 3.97 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 7.21 (tt, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.28–7.30 (m, 2 H), 7.54–7.56 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm = 21.74, 28.59, 42.79, 54.15, 55.18, 55.28, 62.06, 110.11, 111.97, 117.10, 122.14, 126.29, 127.15, 127.84, 128.78, 143.89, 148.75, 149.91. HRMS (EI⁺) calcd. for C₂₀H₂₂N₂O₂, [M⁺] 322.1679; found 322.1681. C₂₀H₂₂N₂O₂ (322.40): calcd. C 74.51, H 6.88, N 8.69, found C 74.29, H 6.82, N 8.59.

2-(3-Bromo-propoxy)-tetrahydropyran (17)

3-Bromo-1-propanol (2.61 mL, 4.0 g, 28.77 mmol) and 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (2.62 mL, 2.41 g, 28.65 mmol) were dissolved in dichloromethane (25 mL) in the presence of *p*-toluenesulfonic acid (0.4 g, 10% mass). The solution was refluxed for 12 h under vigorous agitation. Dichloromethane was removed under reduced pressure and the crude mixture was

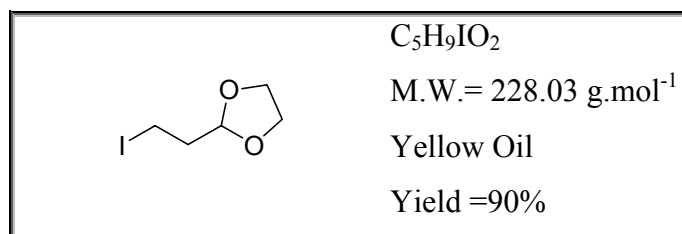
purified by column chromatography (diethyl ether/ petroleum ether, 50:50) to yield **17** as an orange colored oil (5.64 g, 88%). $R_f = 0.90$ (diethyl ether/petroleum ether, 50:50). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm = 1.50–1.90 (m, 6 H), 2.13 (quint, $J = 6.10$ Hz, 2 H), 3.46–3.57 (m, 4 H), 3.81–3.92 (m, 2 H), 4.60 (t, $J = 3.0$ Hz, 1 H). GC: $t_R = 2.43$ min (isotherm 200 °C).

2-(3-Iodo-propoxy)-tetrahydropyran (15)



Bromide **17** (5.64 g, 25.28 mmol) and NaI (7.58 g, 50.60 mmol) were refluxed in acetone (20 mL) and monitored until GC indicated the consumption of starting material (12 h). The solution was filtered and an aqueous solution (10 mL) of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0.25 g) was added to the filtrate. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL \times 2) and the organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 50:50) to yield the iodide **15** as a yellow colored oil (4.44 g, 65%). Yellow oil, $R_f = 0.90$ (diethyl ether/petroleum ether, 50:50), GC: $t_R = 2.71$ min (isotherm 200 °C). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 1.48–1.90 (m, 6 H), 2.09 (quint, $J = 6.10$ Hz, 2 H), 3.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.41–3.55 (m, 2 H), 3.77–3.90 (m, 2 H), 4.60 (t, $J = 2.95$ Hz, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = 3.43, 19.48, 25.42, 30.60, 33.57, 62.29, 66.83, 98.90. HRMS (EI^+): calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{IO}_2$, $[\text{M}-\text{H}^+]$ 269.00386; found 269.037. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{IO}_2$ (270.10): calcd. C 35.57, H 5.60, found C 35.64, H 5.58.

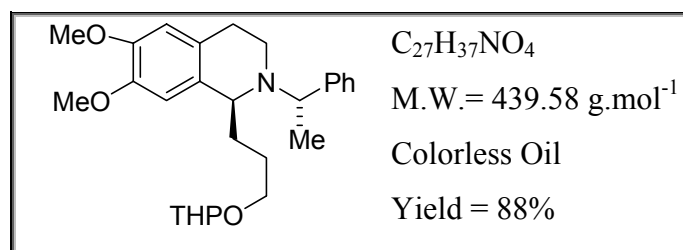
2-(3-Iodo-propoxy)-tetrahydropyran (16)



2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane (4 g, 22 mmoles) and NaI (6.62 g, 2 eq.), were refluxed in acetone (40 mL) during 8 hours. Salts were filtered off and an aqueous solution (10 mL) of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0.30 g) was added to the filtrate. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL \times 2) and the organic phases were dried over MgSO_4 and

concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 90:10) to yield the iodide **16** as a yellow colored oil (4.50 g, 90%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 2.18–2.28 (m, 2 H), 3.23 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.85–4.03 (m, 4 H), 4.95 (t, J = 4.5 Hz, 1 H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = -1.6, 37.9, 65.0, 103.9.

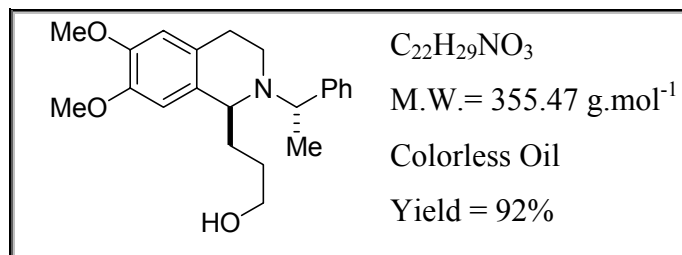
6,7-Dimethoxy-2-(1-phenylethyl)-1-[3-tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (20)



A THF solution (10 mL) of LDA [prepared from 2.5 M *n*BuLi in hexane (4.41 mL, 11.02 mmol) and diisopropylamine (1.75 mL, 1.26 g, 12.50 mmol)] was added by syringe to a stirred THF (25 mL) suspension of α -amino nitrile (+)-(1) (2.37 g, 7.36 mmol). The anion solution turned green and was allowed to warm to -30 °C for 3 h and was cooled to -80°C. Iodide **23** (2.98 g, 11.03 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to -20°C for 3 h. Water (15 mL) was then added and the THF was evaporated under reduced pressure and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (50 mL \times 2). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated to afford an orange paste which was taken up with diethyl ether (50 mL) to yield α -amino nitrile **18** (3.94 g) as an orange solid paste which was used in the next step without further purification. α -Amino nitrile **18** (3.94 g, 8.48 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL) and the system was cooled to -20 °C. NaBH_4 (1.28 g, 33.83 mmol) was added in small portions and the reaction mixture was warmed up to 20 °C over a period of 12 h. The solvent was evaporated and the crude material was taken up ammonia solution (15%, 20 mL) and extracted with dichloromethane (50 mL \times 2). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 50:50) to afford the tetrahydroisoquinoline **20** (2.5 g, 77%). Yellow viscous oil, R_f : 0.50 (diethyl ether/petroleum ether, 50:50). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 1.38 (d, 3J = 6.5 Hz, 3 H), 1.45–1.85 (m, 10 H), 2.40 (dt, J = 16.5, 5.0 Hz, 1 H), 2.82–2.89 (m, 1 H), 3.20–3.26 (m, 3 H), 3.44–3.58 (m, 2 H), 3.60–3.70 (m, 2 H), 3.75 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3 H), 4.46–4.49 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 7.23–7.32 (m, 5 H).

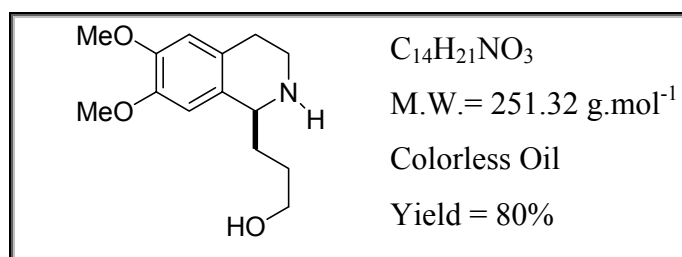
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = 19.46, 19.63, 22.64, 23.22, 25.50, 26.52, 26.78, 30.76, 30.79, 33.27, 33.50, 38.87, 55.80, 55.92, 58.00, 58.16, 58.39, 62.20, 62.39, 67.56, 67.79, 98.80, 110.96, 111.34, 126.62, 126.72, 127.57, 128.19, 131.08, 146.49, 147.08, 147.11. HRMS (EI^+) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$ 297.1728; found 297.1750. $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ (439.58): calcd. C 73.77, H 8.48, N 3.19, found C 71.20, H 8.10, N 3.24.

3-[6,7-Dimethoxy-2-(1-phenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl]-propan-1-ol (22)



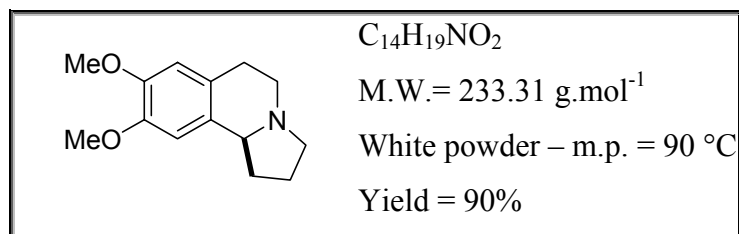
Tetrahydroisoquinoléine **20** (2.50 g, 5.69 mmol) was dissolved in a mixture of H_2SO_4 (1.5 M, 60 mL) and THF (6 mL) and refluxed for 6 h. The aqueous phase was basified with powdered NaHCO_3 and extracted with diethyl ether (50 mL \times 2). The organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (diethyl ether) to give tetrahydroisoquinoléine **22** (1.76 g, 92%) as a colorless viscous oil. R_f : 0.50 (diethyl ether). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm = 1.33–1.45 (m, 1 H), 2.91 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.65–1.71 (m, 1 H), 1.76–1.85 (m, 2 H), 2.47 (dd, J = 17.5, 4.0 Hz, 1 H), 2.97 (ddd, J = 17.5, 12.0, 6.5 Hz, 1 H), 3.29–3.40 (m, 3 H), 3.45 (td, J = 10.5, 2.5 Hz, 1 H), 3.68–3.72 (m, 1 H), 3.73 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.31 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 7.24–7.38 (m, 5 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm = 21.02, 21.85, 31.21, 36.74, 38.30, 55.83, 55.94, 58.31, 59.82, 63.57, 110.88, 111.26, 125.57, 127.32, 128.05, 128.44, 129.52, 144.28, 147.43, 147.48. HRMS (EI^+) calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$, $[\text{M} - \text{HO}(\text{CH}_2)_3]^+$ 296.16505; found 296.1627. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (355.21): calcd. C 74.33, H 8.22, N 3.94, found C 72.62, H 7.90, N 3.85.

3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-propan-1-ol (23)



Aminoalcohol **22** (1.71 g, 4.80 mmol) was dissolved in ethanol (15 mL) in a low-pressure glass reactor to which was added 10% HCl (2.20 mL) and 10% Pd–C (0.34 g, 20% in weight). The desired hydrogen pressure (50×10^2 Torr, 7 bar) was applied, and the resulting suspension was stirred for 48 h. The catalyst was removed by a filtration a over a Celite[®] bed and washed with ethanol. The solvents were evaporated under reduced pressure and the resulting paste was dissolved in water (10 mL). The aqueous solution was made basic by the addition of NaOH pellets and extracted with dichloromethane (20 mL \times 2). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by a rapid filtration over a silica column (dichloromethane/methanol, 70/30) to give the amino alcohol **23** (0.96 g, 80%) as a colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm = 1.76–1.86 (m, 2 H), 2.07–2.17 (m, 2 H), 2.86 (dt, J = 16.8, 5.20 Hz, 1 H), 3.00 (dt, J = 16.8, 5.2 Hz, 1 H), 3.18 (dt, J = 12.0, 5.6 Hz, 1 H), 3.41 (dt, J = 12.0, 5.6 Hz, 1 H), 3.61–3.66 (m, 1 H), 3.87–2.72 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.34 (dd, J = 7.2, 4.1 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ ppm = 26.48, 28.82, 33.15, 39.70, 54.95, 55.90, 56.14, 62.02, 109.21, 110.21, 125.09, 126.15, 148.02, 148.25. HRMS (EI⁺) calcd. for C₁₄H₂₁NO₃, [M⁺] 251.1521; found 251.1505. C₁₄H₂₁NO₃ (251.32): calcd. C 66.91, H 8.42, N 5.57, found C 60.64, H 8.15, N 5.25.

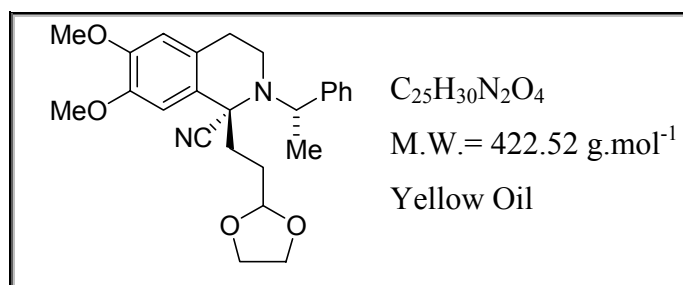
(–)-Crispine A : Protocole 1



Amino alcohol **23** (0.38 g, 1.50 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 mL) and added dropwise over a 1 h period to a solution of SOCl₂ (0.22 mL, 3.0 mmol) in dichloromethane (5 mL) heated to 40 °C. The reaction mixture was stirred for an additional 3 h period. Then, the solution was quenched with a 2 N NaOH (10 mL) solution and stirred at 40 °C for 3 h. After cooling, the organic phase was washed with water (20 mL \times 2) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give a viscous oil which solidified upon cooling (0.35 g, 90%). White powder, m.p. = 90 °C, R_f = 0.70 (dichloromethane/methanol, 70:30). $\{[\alpha]_D^{25} = -90$ (c = 1.0 CHCl₃), littérature^{7b} = +100 (c = 1.0 CHCl₃)}. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm = 1.65–1.78 (m, 1 H), 1.79–1.98 (m, 2 H), 2.26–2.37 (m, 1 H), 2.52–2.76 (m, 3 H), 2.96–3.10 (2 H), 3.13–3.20 (m, 1 H), 3.40 (t, J = 8.50 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.85

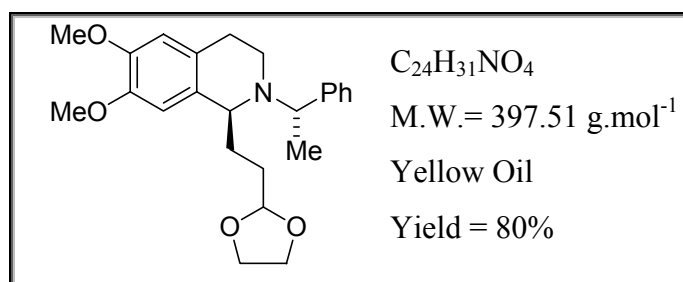
(s, 3 H), 6.56 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = ppm 22.22 , 27.99 , 30.43 , 48.29 , 53.10 , 53.10 , 55.87 , 55.98 , 62.86 , 108.87 , 111.34 , 126.18 , 130.89 , 147.23 , 147.34 . HRMS (EI^+) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, $[\text{M}^+]$ 233.1416; found 233.1408. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (233.30): calcd. C 72.07, H 8.21, N 6.00, found C 70.46, H 7.80, N 5.80.

1-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-6,7-dimethoxy-2-((S)-1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine-1-carbonitrile (19)



A THF solution (6 mL) of LDA [prepared from 2.5 M *n*BuLi in hexane (1.93 mL, 1.4 eq.) and diisopropylamine (0.77 mL, 1.6 eq.)] was added by syringe to a stirred THF (25 mL) suspension of α -amino nitrile (+)-**1** (1.11 g, 3.44 mmol). The anion solution turned yellow then brown and was allowed to warm to -10°C for 2 h and was cooled to -80°C . Iodide **24** (0.95 g, 1.2 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to 0°C for 2 h. An aqueous solution of sodium cyanide is then added (0.2g in 10 mL) and THF is removed on vacuum at 20°C . The aqueous phase was extracted with diethyl ether (50 mL \times 2) to yield α -amino nitrile **19** (1.64 g) as a yellow oil. NMR analyses show the absence of starting material **1**, but 28% of the alkyl agent **16**. Product is engaged in reduction without any purification. In crude mixture (20 mg in 2 mL) $\{[\alpha]_D^{25} = +4.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3) $\}$.

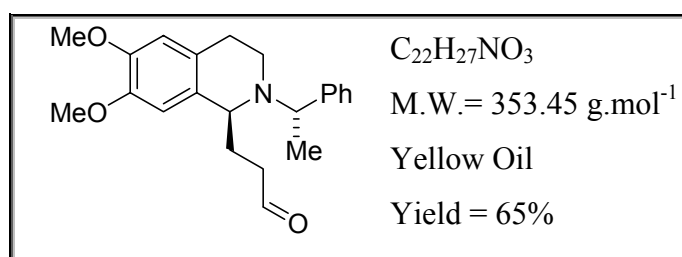
1-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-6,7-dimethoxy-2-((S)-1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine (21)



α -aminonitrile **19** (1.54 g, crude) was dissolved in 30 mL of methanol and cooled down to -20°C . NaBH_4 (0.55 g, 4 eq.) was added in small portions and the reaction mixture was

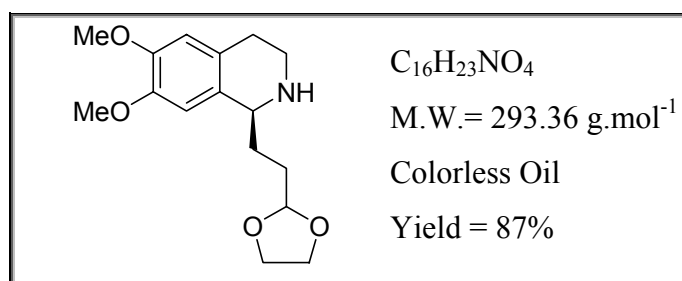
warmed up to 20 °C over a period of 10 h. The solvent was evaporated and the crude material was taken up ammonia solution (15%, 20 mL) and extracted with dichloromethane (50 mL × 2). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography (diethyl ether/petroleum ether, 50:50) to afford the tetrahydroisoquinoléine **21** (1.06 g, 80%) as a yellow viscous oil. $\{[\alpha]_D^{25} = +25$ (c = 1.0, CHCl₃)}. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm = 1.34 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H), 1.52–1.66 (m, 2 H), 1.75–1.95 (m, 2H), 2.42 (dt, J = 16.3, 3.4 Hz, 1 H), 2.79–2.9 (m, 1H), 3.18–3.23 (m, 2H), 3.44–3.53 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.74–3.93 (m, 5H), 4.75 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 7.24–7.32 (m, 5 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm = 21.0, 23.2, 22.64, 30.6, 38.7, 55.8, 55.9, 57.9, 58.3, 64.8, 104.7, 110.9, 111.4, 126.6, 126.7, 127.4, 127.7, 128.2, 128.3, 130.8, 146.4, 147.1, 147.2.

3-(6,7-dimethoxy-2-((S)-1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)propanal (25)



Aldehyde **25** was obtained as the major product after the failed deprotection of **21**. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm = 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.82–2.05 (m, 2H), 3.47–3.43 (m, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72–3.85 (m, 2H), 6.42 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 7.25–7.35 (m, 5H), 9.69 (s, 1H).

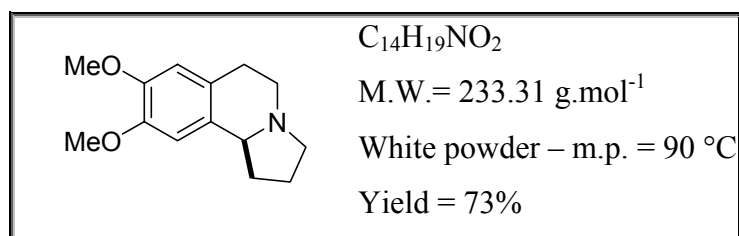
1-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine (26)



Tetrahydroisoquinoléine **21** (1.03 g) was dissolved in methanol (15 mL) in a low-pressure glass reactor to which was added 10% Pd(OH)₂ (20% in weight). The desired hydrogen pressure (5 bar) was applied, and the resulting suspension was stirred for 48 h. The catalyst was removed by a filtration a over a Celite[®] bed and washed with methanol. The solvents

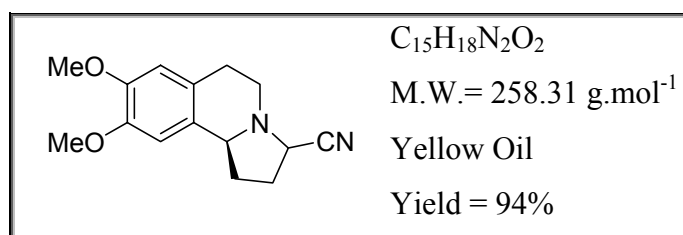
were evaporated under reduced pressure and the resulting crude oil was purified by a rapid filtration over a silica column (dichloromethane/methanol, 95/5) to give the amino alcohol **26** (0.67 g, 87%) as a colorless oil. $\{[\alpha]_D^{25} = +22$ ($c = 1.01$, CHCl_3) $\}$ (70% ee). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm = 1.78-2.03 (m, 5H), 2.65-2.82 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.86-4.02 (m, 11H), 4.95 (t, $J = 4.22$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.65 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ ppm = 26.48, 28.82, 33.15, 39.70, 54.95, 55.90, 56.14, 62.02, 109.21, 110.21, 125.09, 126.15, 148.02, 148.25. HRMS (EI^+) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$, $[\text{M} \cdot \text{H}]^+$ 292.15488; found 292.1539. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (293.36): calcd. C 65.51, H 7.90, N 4.77, found C 63.15, H 7.89, N 4.58.

(-)-Crispine A : Protocole 2



Tetrahydroisoquinoléine **26** (0.53 g) was dissolved in a THF solution (8 mL) containing 8 mL of 5% HCl. The mixture was stirred at room temperature during 24h under an argon steam. The THF was removed under reduced pressure at room temperature, and the pH of the mixture was adjusted at 4.5 by addition of an acetate buffer solution (green coloration). NaBH_3CN (500mg, 4 eq.) were added by portions and the solution was stirred until the total disappearance of the green coloration. After 30 minutes, the formation of a white solid was observed and NaOH was added until a basic solution was obtained. Extraction of the aqueous layer was carried out with dichloromethane ($50 \text{ mL} \times 2$), and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography (diethyl ether/ petroleum ether, 30:70) to afford the Crispine (0.31 g, 73%) as a white solid, with 75% e.e.

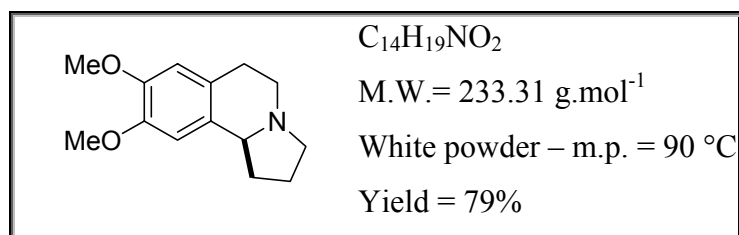
8,9-dimethoxy-1,2,3,5,6,10b-hexahydropyrrolo[2,1-a]isoquinoléine-3-carbonitrile (28)



Amine **26** (0.75 g, 2.55 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and a HCl 10% aqueous solution was added (10 mL). The solution is degazed with argon, and stirred during 48h at room temperature. A green coloration is observed after 3h of stirring. THF was removed under vacuum and 3 mL of water was added to the green solution. pH is adjusted at 4.5 by addition of 5 g of sodium acetate in powder. 1.2 g of NaCN were then added to the solution until a basic pH was obtained. Solution was stirred until the total disparition of the green coloration.

Diethyl ether (20 mL) was added and the biphasic solution is stirred during 2 h. The organic phase was washed with water (20 mL \times 2) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give **28** as a viscous yellow oil (0.62 g, 94%), as a mixture of two diastereomers (60/40). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm = 1.72–1.90 (m, 2 H), 2.17-2.65 (m, 4H), 2.73-3.51 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.06-4.11 (m, 1H), 6.55 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = ppm 27.7, 28.4, 29.3, 45.7, 52.8, 56.0, 56.1, 60.5, 108.7, 111.45, 118.5, 129.2, 129.5, 147.5, 147.8.

(-)-Crispine A : Protocole 3



α -aminonitrile **29** (0.49 g, 1.90 mmol) was dissolved in 15 mL of ethanol and cooled NaBH₄ (0.57 g) was added in small portions. The reaction mixture was warmed up to 20 °C over a period of 48 h. The solvent was evaporated and the crude material was taken up ammonia solution (10%, 20 mL) and extracted with dichloromethane (50 mL \times 2). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography (dichloromethane/ methanol, 70:30) to afford the Crispine A with 79% yield and 80% ee (0.35 g).

Dibenzoyl-L-tartaric acid salt of (-)-crispine A

(-)-Crispine A (0.32 g, 1.37 mmol) and dibenzoyl-L-tartaric acid (0.50 g, 1.37 mmol) were dissolved in boiling ethanol (10 mL). The resulting solution was allowed to cool slowly to room temperature and was stored at that temperature for two days. The solution was filtered

to give 0.65 g, (80%) of crystals $\{[\alpha]_D^{25} = -54$ ($c = 1.0$ CHCl_3) $\}$ and the mother liquor. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm = 1.25 (t, $J = 7.07$ Hz, 3 H), 1.80–2.00 (m, 2 H), 2.01–2.19 (m, 1 H), 2.45–2.51 (m, 1 H), 2.70–2.85 (m, 1 H), 2.95–3.20 (m, 3 H), 3.40–3.60 (m, 1 H), 3.71 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.70–4.90 (m, 1 H), 5.80–5.90 (s, br. 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 7.35 (t, $J = 7.60$ Hz, 4 H), 7.50 (t, $J = 7.30$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J = 7.40$ Hz, 4 H). $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NO}_{11}$ (637.66): calcd. C 64.04, H 6.16, N 2.20, O 27.60 found C 63.82, H 6.23, N 2.07.

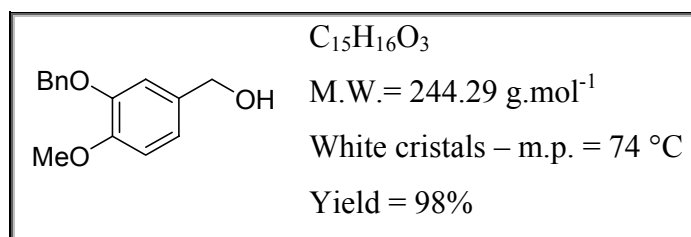
X-ray Crystallographic Studies

Crystallographic data were collected on a APEX-II, Bruker-AXS diffractometer with graphite monochromated Mo-K_α radiation. Details are given in Table 5. The structures were solved by direct methods with SIR-97,⁵¹ which revealed the non-hydrogen atoms of the molecules. Refinement was performed by full-matrix least-square techniques based on F^2 with SHELXL-97⁵² with the aid of the WINGX⁵³ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. Figures were drawn with ORTEP-3 for Windows.⁵⁴

	(<i>S,S</i>)-1	Dibenzoyl L-tartaric salt of (–)-(<i>S</i>)- crispine A
Formula	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	$\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NO}_{11}$
Mol. mass	322.4	637.66
Cryst. Syst.	Monoclinic	Monoclinic
Space group	$P 21/c$	$P 21$
$D_X [\text{Mg m}^{-3}]$	1.266	1.326
$a [\text{\AA}]$	10.3512(4)	9.3851(6)
$b [\text{\AA}]$	10.7981(4)	11.1429(7)
$c [\text{\AA}]$	15.9585(5)	15.4073(11)
$\alpha [^\circ]$	90	90
$\beta [^\circ]$	108.519(2)	97.742(2)
$\gamma [^\circ]$	90	90
$V [\text{\AA}^3]$	1691.37(10)	1596.57
Z	4	2
$F(000)$	688	676
$\mu [\text{cm}^{-1}]$	0.82	0.99
$\lambda (\text{Mo-K}\alpha) [\text{\AA}]$	0.71073	0.71073
$T [\text{K}]$	100(2)	100

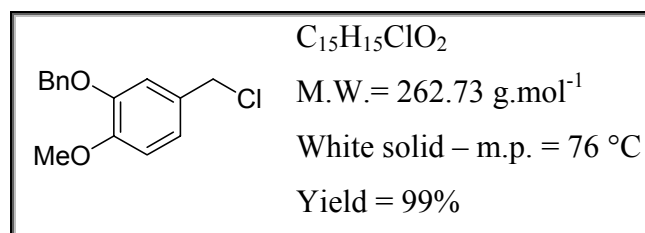
Crystal size (mm)	0.53×0.35×0.25	0.28×0.24×0.13
Radiation	Mo- K_{α}	Mo- K_{α}
Max. θ [°]	27.47	27.48
Range of hkl	-10→13, -14→13, -20→20	-10→12, -14→13, -20→20
Reflection measured	3863	3846
Reflections independent observed	3190	3606
[$I > 2.0\sigma(I)$]		
Final R_1	0.0413	0.0324
wR_2	0.1049	0.0814

3-(benzyloxy)-4-methoxyphenylmethanol (38)



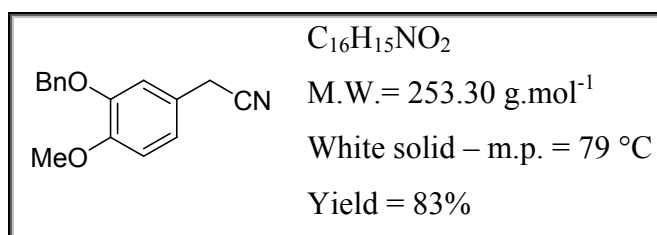
3-(benzyloxy)-4-methoxybenzaldehyde **37** (6g, 24.76 mmol) was dissolved into 70 mL of ethanol. Sodium borohydride (2 eq., 1.87 g) was slowly added at 0°C. The mixture was then stirred during one night, at room temperature. Ethanol was then removed and 20 mL of water were added. The mixture was extracted 3 times with dichloromethane. The organic layer was dried with MgSO₄ and concentrated. The corresponding alcohol was obtained as a white solid whitout any purification (5.93 g, 98% yield). R_f = 0.49 (diethyl ether / petroleum ether, 50/50). ¹H-NMR (300.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 5.18 (s, 2H, OCH₂), 6.90 (s, 1H, H_{Ar}), 6.92 (s, 1H, H_{Ar}), 6.97 (s, 1H, H_{Ar}), 7.28 – 7.49 (m, 5H, H_{Ar-Bn}). ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 56.1, 65.1, 70.9, 111.7, 113.1, 119.9, 127.3, 127.8, 133.6, 137.0, 148.2, 149.2. HRMS (EI⁺) calcd for C₁₅H₁₆O₃ 244.10994, found m/z 244.1082. (C₁₅H₁₆O₃) calcd. C 73.75, H 6.60, O 19.65, found C 73.71, H 5.54.

2-(benzyloxy)-4-(chloromethyl)-1-methoxybenzene (39)

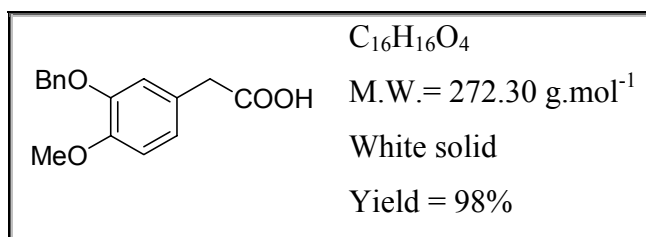


Alcohol **38** (6g, 24.56 mmol) was dissolved in 50 mL of dichloromethane in the presence of 1eq. (1.97 mL) of pyridine. Thionyle chloride (1.5 eq., 2.67 mL) was then slowly added to the mixture at room temperature. The resulting green solution was stirred at room temperature during one night. 2 5mL of ethanol were then added followed by water. The aqueous layer was extracted 2 times with dichloromethane. The combined organic layer were then dried over MgSO_4 and concentrated. The resulting white solid was obtained in 99% yield (6.3 g). $R_f = 0.73$ (diethyl ether / petroleum ether, 50/50). $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.54 (s, 2H, CH_2), 5.17 (s, 2H, OCH_2), 6.86 (s, 1H, H_{Ar}), 6.99 (s, 1H, H_{Ar}), 6.99 (s, 1H, H_{Ar}), 7.37 – 7.51 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Ar-Bn}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 46.6, 56.0, 71.1, 111.6, 114.5, 121.7, 127.2, 127.4, 128.4, 128.5, 129.9, 136.8, 148.3, 149.9. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ 262.07606, found m/z 262.0767. ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$) calcd. C 68.57, H 5.75, O 13.49 Cl 12.18, found C 68.89, H 5.79.

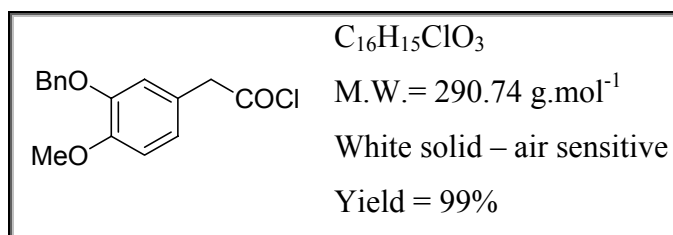
[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]acetonitrile (40)



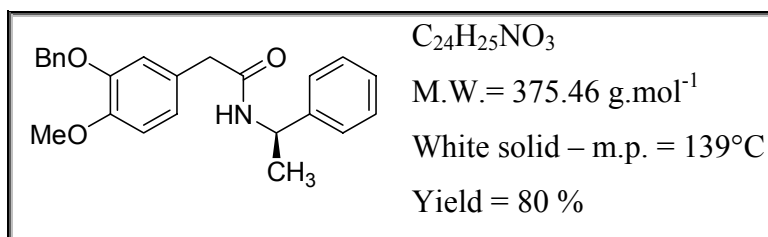
2-(benzyloxy)-4-(chloromethyl)-1-methoxybenzene **39** (3.5 g, 13.32 mmol) was dissolved in 20 mL of Dimethylsulfoxide. Then 10% mol of *ter*-butylammonium iodide (492 mg, 1.3 mmol) was added, followed by the slowly addition of sodium cyanide (1.5 eq, 979 mg). After one night stirring at room temperature, the reaction mixture which turned to a yellow color was quenched with 30 mL of water. The aqueous phase was then extracted with dichloromethane twice. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated to afford the product as a white solid. The crude was then purified by column chromatography (diethyl ether / petroleum ether, 40/60) leading to the expected product in 83 % yield (2.8 g). $R_f = 0.89$ (diethyl ether / petroleum ether, 50/50). $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 3.67 (s, 2H, CH_2), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.18 (s, 2H, OCH_2), 6.87 (s, 1H, H_{Ar}), 6.89 (s, 1H, H_{Ar}), 6.90 (s, 1H, H_{Ar}), 7.35 – 7.48 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Ar-Bn}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 23.1, 56.1, 71.1, 112.1, 113.8, 118.1, 120.1, 122.1, 127.4, 128.0, 128.6, 136.7, 148.5, 149.5. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 253.11028, found m/z 253.1108. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (253.30): calcd. C 75.87, H 5.97, N 5.53, found C 75.94, H 5.83, N 5.66.

[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]acetic acid (41)

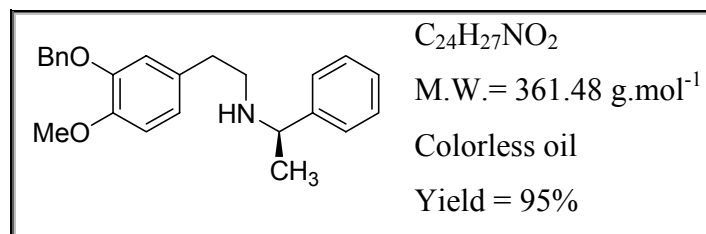
The nitrile derivative precursor **40** (2.8 g, 11.05 mmol) was dissolved in 50 mL of ethanol followed by the addition of 50 mL of a 4 M aqueous solution of potassium hydroxyde (8g in 50 mL). The reaction mixture was then refluxed during one night, and concentrated under reduced pressure. Dichloromethane was added to dissolve the crude and concentrated HCl was added until the pH of the solution was around 0. The acidic phase was then extracted with dichloromethane. The organic layer was then dried over MgSO₄ and concentrated to afford the crude product as a light yellow solid. The crude was grounded and washed with diethyl ether and 2.95g (98 % yield) of [3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]acetic acid **41** was obtained as a white solid and used without any further purification. $R_f = 0.23$ (diethyl ether / petroleum ether, 70/30). $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 3.56 (s, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 5.18 (s, 2H, OCH₂), 6.87 - 6.88 (m, 3H, 3H_{Ar}), 7.28 – 7.47 (m, 5H, H_{Ar-Bn}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl₃) δ ppm = 40.6, 56.1, 71.1, 111.9, 115.3, 122.2, 125.7, 127.6, 127.9, 128.5, 128.6, 137.0, 148.2, 149.1, 178.1.

[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]acetyl chloride

Carboxylic acid (2.9 g, 10.62 mmol) was dissolved in 20 mL of dichloromethane and oxalyle chloride (2 eq., 1.8 mL) was slowly added under argon. The reaction mixture which turned to a dark green colour was stirred at room temperature during one night. The solvent was removed using the schlenk technique and a white crude product was obtained (99 %) and used without any purification for the following step. $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (s, 2H, CH₂), 5.16 (s, 2H, OCH₂), 6.82 (s, 1H, H_{Ar}), 6.86 (s, 1H, H_{Ar}), 6.89 (s, 1H, H_{Ar}), 7.32 – 7.47 (m, 5H, H_{Ar-Bn}). $^{13}\text{C-NMR}$ (50.32 MHz, CDCl₃) δ ppm = 53.0, 56.4, 71.5, 91.9, 112.3, 115.7, 122.9, 123.8, 127.8, 128.4, 137.1, 148.8, 150.1, 172.2.

(R)-2-[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]-N-(1-phenylethyl)acetamide (42)

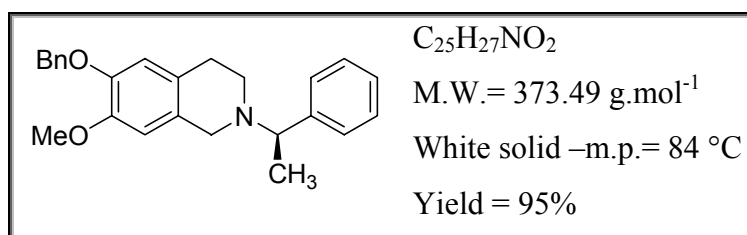
The crude acetyl chloride (10.62 mmol) was dissolved in 50 mL of dichloromethane under argon. Then, a mixture of triethylamine (1.4 eq., 2 mL) and α -methylbenzyl amine (1 eq., 1.36 mL) was added dropwise at 0°C, turning the coloration of the solution into yellow. The mixture was stirred at room temperature during 4 hours. Dichloromethane was removed under reduced pressure and 100 mL of 2.5 M HCl was added. This aqueous solution was extracted twice with dichloromethane, the organic phases were then washed three times with a Na₂CO₃ saturated aqueous solution, dried over MgSO₄ and concentrated. The light yellow solid obtained was then washed with diethyl ether and filtrated to afford the expected amide **42** as a white solid with 80 % (3.2 g). $R_f = 0.25$ (dichloromethane / diethyl ether / petroleum ether, 70/15/15). $\{[\alpha]_D^{20} -16.5$ (c 1, CHCl₃)}. ¹H-NMR (500.131 MHz, CDCl₃) δ ppm = 1.33 (d, $J = 6.92$ Hz, 3H, CH₃), 3.44 (s, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 5.05 – 5.09 (m, 3H, CH + OCH₂), 5.72 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H, NH), 6.80 – 6.90 (m, 3H, H_{Ar}), 7.17 – 7.46 (m, 10H, H_{Ar}). ¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃) δ ppm = 21.8, 43.3, 48.6, 56.0, 70.9, 112.2, 115.0, 122.2, 125.9, 127.2, 127.3, 127.3, 127.9, 128.5, 128.6, 136.8, 143.1, 148.4, 149.0, 170.3. HRMS (EI⁺) calcd for C₂₄H₂₅NO₃ 375.18344, found m/z 375.1832. C₂₄H₂₅NO₃ (375.46): calcd. C 76.77, H 6.71, N 3.73, found C 76.23, H 6.67, N 3.71.

(R)-N-[3-(benzyloxy)-4-(methoxyphenyl)ethyl]-1-phenylethanamine (43)

Amide **42** (2.85 g, 7.6 mmol) was dissolved in 50 mL of dry THF, under argon. Borane trifluoride diethyl etherate complex (2 eq., 1.87 mL) was then added at room temperature onto the light pink solution. The temperature was increased to 70°C and borane tetrahydrofuran complex (C = 1 M in THF, 3.5 eq., 27 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at 70 °C during 2 hours and cooled down to room temperature. 100 mL of HCl 6M

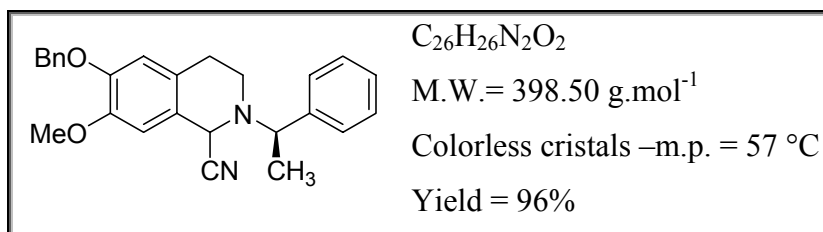
were added and stirred with the solution over the night. Potassium hydroxide was added until a pH of 14 was obtained. THF was evaporated and the crude basic aqueous solution was extracted three times with dichloromethane. The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated. The crude was then purified by column chromatography (dichloromethane / diethyl ether, 95/5 then dichloromethane / methanol, 97/3) leading to the expected product **43** in 97 % yield (2.65 g). $R_f = 0.4$ (dichloromethane / methanol, 95/5). $\{[\alpha]_D^{20} + 28.43$ (c 1.02, CHCl_3)}. $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.31 (d, $J = 6.60$ Hz, 3H, CH_3), 2.67 – 2.68 (m, 4H, 2CH_2), 3.74 (q, $J = 6.58$ Hz, 1H, CH), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 5.12 (s, 2H, OCH_2), 5.72 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H, NH), 6.73 (s, 1H, H_{Ar}), 6.82 (s, 1H, H_{Ar}), 6.86 (s, 1H, H_{Ar}), 7.28 – 7.47 (m, 10H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 24.2, 35.7, 48.8, 56.1, 58.2, 71.0, 111.9, 114.7, 121.3, 126.5, 126.9, 127.3, 127.8, 128.4, 128.5, 132.5, 137.2, 145.5, 148.1, 148.1. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ 361.20418 found m/z 361.2036.

(R)-6-(benzyloxy)-7-methoxy-2-(1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine (44)



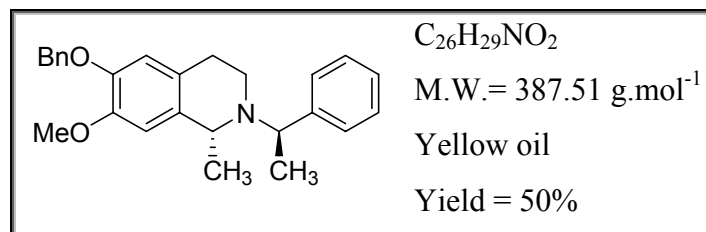
Amine **43** (3, 8.30 mmol) was dissolved in glacial formic acid (13.3 eq., 4.5 mL) and 1 eq. (266 mg) of paraformaldehyde was added. Complete dissolution of the paraformaldehyde was observed after one night at 50 °C. The mixture was then cooled down and a solution of aqueous sodium hydroxide (20 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) was added at 0 °C until the pH of reaction mild reached 14. This aqueous mixture was then extracted two times with dichloromethane and organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated. The crude oil was purified by column chromatography (diethyl ether / petroleum ether, 40/60) and the expected white solid was obtained in 95 % yield (2.94 g). $R_f = 0.80$ (diethyl ether / petroleum ether, 50/50). $[\alpha]_D^{20} - 7.5$ (c 1.00, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.48 (d, $J = 6.66$ Hz, 3H, CH_3), 2.60 – 2.77 (m, 4H, 2CH_2), 3.47 – 3.76 (m, 3H, $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 5.12 (s, 1H, OCH_2), 6.54 (s, 1H, H_{Ar}), 6.63 (s, 1H, H_{Ar}), 7.30 – 7.46 (m, 10H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 20.2, 28.8, 48.1, 53.3, 56.1, 64.5, 71.1, 110.3, 114.3, 126.4, 126.9, 127.2, 125.6, 127.7, 128.3, 128.4, 137.3, 144.3, 146.6, 147.9. HRMS (EI^+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ 373.20418, found m/z 373.2059. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (373.49): calcd. C 80.40, H 7.29, N 3.75, found C 80.75, H 7.53, N 3.57.

6-(benzyloxy)-7-methoxy-2-((R)-1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carbonitrile (45)



Isoquinoline **44** (2.0 g, 5.36 mmol) was dissolved in MeOH (300 mL) containing lithium perchlorate (10 g.L⁻¹, 3 g) and NaCN (2.5 eq., 650 mg). The solution was placed in a divided electrolysis cell fitted with a planar vitreous carbon electrode (diameter: 100 mm) as the anode and a carbon rod as the cathode. The working potential was adjusted +1.00 V vs. SCE, and after 1034 Coulombs had been consumed, 75 mL of water were added and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting mixture was extracted twice with diethyl ether (100 mLx2). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The white solid was allowed to crystallize in ethanol to afford the expected α -aminonitrile (2.05 g, 96%) as a mixture of two diastereomers (66:33) which crystallize together in this ratio, according to the X-ray diffraction analysis previously shown. ¹H-NMR (300.131 MHz, C₆D₆) δ ppm = 1.35 (d, J = 6.41 Hz, 3H, CH₃), 1.40 (d, J = 6.57 Hz, CH₃ - *minor. dia.*), 2.12 - 2.75 (m, 4H, 2CH₂ + 2CH₂ *minor. dia.*), 3.16 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, OCH₃ - *minor. dia.*), 3.85 (q, J = 6.39 Hz, CH(CH₃) – *minor. dia.*), 3.96 (q, J = 6.42 Hz, 1H, CH(CH₃)), 4.74 (s, 1H, CH(CN)), 4.85 - 4.89 (m, 2H, CH₂(Ph)), 5.01 (s, CH(CN) – *minor. dia.*), 6.16 (s, 1H, H_{Ar}), 6.50 (s, H_{Ar} - *minor. dia.*), 6.57 (s, 1H, H_{Ar}), 6.59 (s, H_{Ar} - *minor. dia.*), 7.17 – 7.56 (m, 10H, H_{Ar} + H_{Ar} *minor. dia.*). ¹³C-NMR (75.45 MHz, C₆D₆) δ ppm = . HRMS (EI⁺) calcd for C₂₆H₂₆N₂O₂, found m/z .

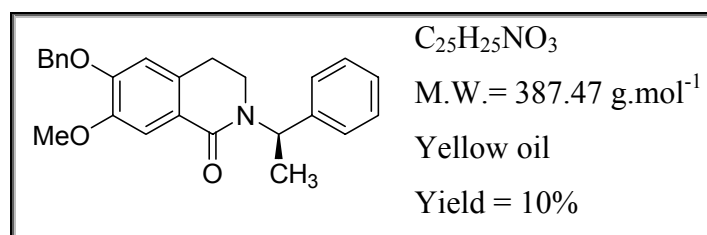
(R)-6-(benzyloxy)-7-methoxy-1-methyl-2-((R)-1-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (47)



α -Amino nitrile **45** (1 g, 2.5 mmol, mixture of diastereomers, 66:33) was dissolved in dry THF (15 mL), and the system was cooled to –80 °C. A THF solution (5 mL) of LDA

[prepared from 2.5 M *n*BuLi in hexane (1.5 eq., 1.5 mL) and diisopropylamine (1.7 eq., 600 μ L)] was added by syringe at the same temperature over a 10 min period. The orange solution was stirred at -5°C for 3 h. The reaction mixture was cooled down to -80°C , and methyl iodide (3 eq., 938 μ L) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to 0°C . 10 mL of ethanol were added to quench the residual LDA and the major part of the solvents were removed using the schlenk technique. Additional 10 mL of ethanol were added followed by 4 eq. of NaBH_4 (378 mg), at -10°C . After one night at room temperature, the reaction mixture was quenched with 5 mL of water and one drop of ammonium hydroxyde. The solution was extracted two times with dichloromethane, and the organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated. The crude oil was purified by column chromatography (diethyl ether / petroleum ether, 20/80) and the expected white solid was obtained in 50 % yield. $R_f = 0.60$ (diethyl ether / petroleum ether, 60/40) $\{[\alpha]_D^{20} + 9.73$ (c 1.13, CHCl_3)}. $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.36 (d, $J = 6.73$ Hz, 3H, CH_3), 1.43 (d, $J = 6.50$ Hz, CH_3), 2.39 (dt, $J = 15.90$ Hz, $J = 3.20$ Hz, 1H, NCH_2), 2.71-3.04 (m, 3H, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2$), 3.79 (q, $J = 6.49$ Hz, 1H, CHCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (q, $J = 6.70$ Hz, 1H, CHCH_3), 5.15 (s, 2H, CH_2OBn), 6.56 (s, 1H, H_{Ar}), 6.66 (s, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.50 (m, 10H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 19.9, 22.0, 26.2, 40.3, 53.8, 56.6, 59.9, 71.4, 111.7, 114.4, 126.9, 127.1, 127.6, 127.6, 127.7, 128.1, 128.8, 128.9, 134.2, 137.8, 147.1, 147.0, 148.2. HRMS (EI^+) calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ 388.2277 found m/z 388.2280.

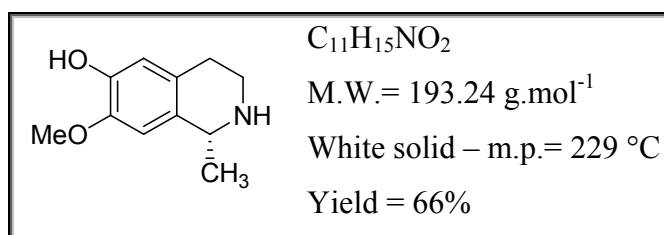
(R)-6-(benzyloxy)-7-methoxy-2-(1-phenylethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (48)



Compound **48** was obtained as a side product during the preparation of the tatrahydroisoquinoléine. $R_f = 0.50$ (diethyl ether / petroleum ether, 60/40). $\{[\alpha]_D^{20} + 55.9$ (c 0.64, CHCl_3)}. $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.6 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.68 – 2.74 (m, 2H, CH_2), 3.01 – 3.42 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 5.2 (s, 2H, $\text{CH}_2(\text{Ph})$), 6.25 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 6.64 (s, 1H, H_{Ar}), 7.28-7.44 (m, 10H, H_{Ar}), 7.73 (s, 1H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 16.1, 28.2, 40.7, 50.6, 56.6, 71.2, 111.7, 111.8, 123.0, 127.4, 127.6, 127.7, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 129.0, 131.8, 136.9, 141.4, 148.9, 151.3, 164.6. HRMS (EI^+) calcd for $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ 410.1732 found

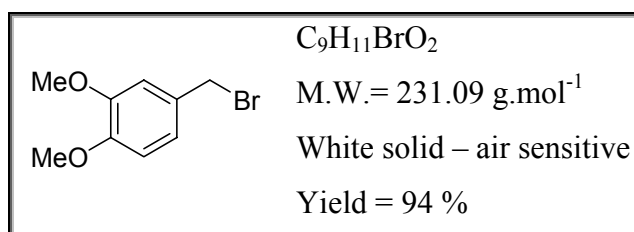
m/z 410.1734.

(R)-7-methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ol (49)



Pearlman's catalyst [20% Pd(OH)₂-C, 40% in weight] was placed in a low-pressure hydrogenator in the presence of tetrahydroisoquinoléine **47** (200 mg, 0.5 mmol) dissolved in 4 mL of ethanol. The desired hydrogen pressure (75.10² Torr, 10 bars) was applied, and the solution was stirred for 48 h. The catalyst was removed by filtration through a Celite bed and washed with ethanol. The solvents were evaporated under reduced pressure, and the crude mixture was purified by column chromatography (dichloromethane / methanol, 70/30) to yield the expected deprotected tetrahydroisoquinoléines. The obtained white powder was then dissolved in hot ethanol and then precipitated to afford the product as cristalin marbles. R_f = 0.2 (dichloromethane / methanol, 70/30). ¹H-NMR (300.131 MHz, CD₃OD) δ ppm = 1.44 (d, J = 6.64 Hz, 3H, CH₃), 2.57 – 3.22 (m, 4H, 2CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (q, J = 6.63 Hz, 1H, CH(CH₃)), 6.52 (s, 1H, H_{Ar}), 6.70 (s, 1H, H_{Ar}). HRMS (EI⁺) calcd for [M+H⁺] C₁₁H₁₆NO₂ 194.1181, found m/z 194.1181.

4-(bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzene (51)

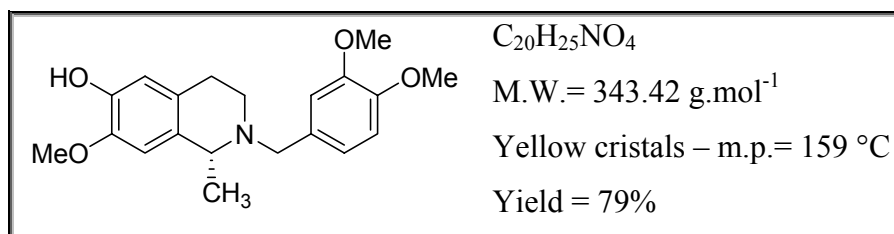


3,4-dimethoxybenzyl alcohol (1 mL, 6.88 mmol) was dissolved under argon in 10 mL of dry dichloromethane. Phosphorus tribromide (C = 1M solution in CH₂Cl₂, 1.4 eq., 9.6 mL) was added dropwise, at 0 °C. The reaction mixture was stirred during 4 hours at room temperature. 5 mL of ethanol followed by 0.5 g of sodium carbonate were slowly added at 0 °C to quench the resulting HBr fumes. Resulting salts were filtered off *via* a canula and the ensue dichloromethane solution was concentrated using the schenk technique, under argon. The crude solid was purified by column chromatography (diethyl ether / petroleum ether, 10/90)

to afford compound with 94 % yield (1.48 g). The air sensitivity of this product requires a inert atmosphere storage. $R_f = 0.50$ (diethyl ether / petroleum ether, 30/70). $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CD_3OD) δ ppm = 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.82-6.96 (m, 3H).

(R)-2-(3,4-dimethoxybenzyl)-7-methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ol :

(R)-(-)-Bernumicine



Amine **49** (30 mg, 0.15 mmol) was dissolved in 1.5 mL of dichloromethane, allowing the addition of few drops of MeOH to obtain a limpid solution. Hünig's base [N,N-Diisopropylethylamine] (2 eq., 54 μL) was added to the mixture, followed by 1 eq. (36 mg) of (4-(bromomethyl)-1,2-dimethoxybenzene **51** freshly prepared. The solution was allowed to stir at room temperature during 5 hours and then quenched with 1 mL of water. Extraction of the aqueous layer followed by the drying over MgSO_4 and concentration of the combined organic layers permit to obtain the expected crude product as a yellow oil. Purification by column chromatography (dichloromethane / methanol, 98/02) afforded the (R)-(+)-bernumicine with % yield as a colorless oil. $R_f = 0.25$ (dichloromethane / methanol, 95/05). $\{[\alpha]_D^{20} - 6.75$ (c 0.64, CHCl_3)}. $^1\text{H-NMR}$ (300.131 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1.38 (d, $J = 6.65$ Hz, 3H, CH_3), 2.55 (dt, $J = 15.15$ Hz, $J = 4.59$ Hz, 1H, NCH_2), 2.79-2.83 (m, 3H, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2$), 3.71 (AB, $J_{AB} = 18.06$ Hz, 2H, NCH_2), 3.79 (q, $J = 6.40$ Hz, 1H, CHCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 6H, 2OCH_3), 6.53 (s, 1H, H_{Ar}), 6.66 (s, 1H, H_{Ar}), 6.82-6.91 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.02 (s, 1H, H_{Ar}). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.45 MHz, CDCl_3) δ ppm = 19.1, 24.9, 42.3, 54.6, 54.9, 54.9, 55.0, 56.5, 108.5, 109.7, 110.8, 113.2, 119.8, 126.6, 128.3, 128.7, 142.9, 143.9, 147.0, 147.9. HRMS (EI^+) calcd for $[\text{M}+\text{H}^+]\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ 344.1863 found m/z 344.1858.

X-ray Crystallographic Studies

Crystallographic data were collected on a APEX-II, Bruker-AXS diffractometer with graphite monochromated Mo- K_α radiation. Details are given in Table 5. The structures were solved by direct methods with SIR-97,⁴⁸ which revealed the non-hydrogen atoms of the molecules. Refinement was performed by full-matrix least-square techniques based on F^2 with SHELXL-

97⁴⁹ with the aid of the WINGX⁵⁰ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. Figures were drawn with ORTEP-3 for Windows.⁵¹

	2(R,R)-1(S,R)-(+)-45	(R)-(+)-49	(R)-(-)-Bernumicine
Formula	C ₇₈ H ₇₈ N ₆ O ₆	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	C ₂₀ H ₂₅ NO ₄
Mol. mass	1195.46	193.24	343.41
Cryst. Syst.	Monoclinic	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 21	<i>P</i> 21 21 21	<i>P</i> 21
D_x [Mg m ⁻³]	1.200	1.318	1.266
a [Å]	10.1641(12)	6.9633(8)	7.0366(12)
b [Å]	10.3265(14)	8.3870(8)	8.0378(13)
c [Å]	31.545(4)	16.6789(18)	16.226(2)
α [°]	90	90	90
β [°]	92.510(5)	90	101.011(8)
γ [°]	90	90	90
V [Å ⁻³]	3307.8(7)	974.07(18)	900.8(2)
Z	2	4	2
$F(000)$	1272	416	368
μ [mm ⁻¹]	0.076	0.091	0.088
λ (Mo- $K\alpha$) [Å]	0.71073	0.71073	0.71073
T [K]	100(2)	100(2)	100(2)
Crystal size (mm)	0.41 x 0.35 x 0.05	0.27 x 0.22 x 0.06	0.29 x 0.25 x 0.14
Radiation	Mo- $K\alpha$	Mo- $K\alpha$	Mo- $K\alpha$
Max. θ [°]	27.48	27.48	27.48
Range of hkl	-9→13, -12→13, -40→39	-9→9, -10→10, -21→21	-8→9, -10→9, -21→21
Reflection measured	23752	9945	6824
Reflections independent	7953	1308	210
observed [$I > 2.0\sigma(I)$]			
Final R_1	0.0537	0.0952	0.0448
wR_2	0.0950	0.2509	0.1026

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- ¹ a) M. Shamma, In *The Isoquinoléine Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*; Academic: New York, **1977**. b) V. Deulofeu, J. Comin, M. J. Vernego, In *The Alkaloids*, R. H. F. Manske Ed.; Academic New York, **1969**; Vol. 10. c) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 342. d) K. W. Bentley *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *20*, 387.
- ² M. Chrzanowska; M. D. Rozwadowska *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341.
- ³ Q. Zhang, G. Tu, Y. Zhao, T. Cheng *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6795.
- ⁴ a) R. Child, F. L. Pyman *J. Chem. Soc.* **1931**, 36. b) F. Schell, A. M. Smith *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1883. c) T. Shono, H. Hamaguchi, M. Sasaki, S. Fujita, K. Nagami *J. Org. Chem.* **1983**, 1621. d) K. Orito, T. Matsuzaki, H. Suginome *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2403.
- ⁵ a) F. D. King *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2053. b) N. Meyer, T. Opatz *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3997.
- ⁶ F. Xu, B. Simmson, R. A. Reamer, E. Corley, J. Murry, D. Tschaen *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 312.
- ⁷ I. Coldham, S. Jana, L. Watson, N. G. Martin *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1674.
- ⁸ T. R. Wu, J. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9646.
- ⁹ K. R. Bailey, A. J. Ellis, R. Reiss, T. J. Snape, N. J. Turner, *Chem. Commun.* **2007**, 3640.
- ¹⁰ S. M. Allin, S. N. Gaskell, J. M. R. Towler, P. C. Bulman Page, B. Saha, M. J. McKenzie, W. B. Martin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8972.
- ¹¹ a) J. Szawkalo, S. J. Czarnocki, A. Zawadzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewsky, J. K. Maurin, Z. Czarnocki, J. Drabowicz, *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, *18*, 406. b) J. Szawkalo, A. Zawadzka, K. Wojtasiewicz, A. Leniewsky, J. Drabowicz, Z. Czarnocki, *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 3619
- ¹² G.-H. Hou, J.-H. Xie, P.-C. Yan, Q.-L. Zhou *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366.
- ¹³ T. Kanemitsu, Y. Yamashita, K. Nagata, T. Itoh, *Heterocycles*, **2007**, *74*, 199.

- ¹⁴ E. Le Gall, J.-P. Hurvois, T. Renaud, C. Moinet, A. Tallec, P. Uriac, S. Sinbandhit, L. Toupet *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2089.
- ¹⁵ a) N. Girard, J.-P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 11, 2269. b) N. Girard, J.-P. Hurvois, L. Toupet, C. Moinet *Synth. Commun.* **2005**, 35, 711. c) N. Girard, C. Gautier, R. Malassene, J.-P. Hurvois, C. Moinet, L. Toupet *Synlett* **2004**, 11, 2005. d) N. Girard, J.-P. Hurvois *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4097. e) N. Girard, L. Pouchain, J.-P. Hurvois, C. Moinet *Synlett* **2006**, 1679. f) S. Shahane, F. Louafi, J. Moreau, J.-P. Hurvois, J.-L. Renaud, P. van de Weghe, T. Roisnel *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4622.
- ¹⁶ G. Tennant *Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, Vol. 2, Pergamon, Oxford **1979**, 528.
- ¹⁷ T. Shono, J. Terauchi, K. Kitayama, Y. Matsumura *Tetrahedron* **1992**, 48, 38, 8253.
- ¹⁸ a) C. Yue, I. Gauthier, J. Royer, H.-P. Husson *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4949. b) R. P. Polniaszek, S. E. Belmont *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4868. c) E. Theodorakis, J. Royer, H.-P. Husson *Synth. Commun.* **1991**, 21, 521. d) L. Vidal, J. Royer, H.-P. Husson *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2991.
- ¹⁹ J. March *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, Wiley Intersciences **1992**, 965.
- ²⁰ J. March *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, Wiley Intersciences **1992**, 448.
- ²¹ a) J. Ezquerro, J. Alvarez-Builla *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 917. b) Y. A. Jackson, E. K. Stephenson, P. Michael *Heterocycles* **1993**, 36, 1047.
- ²² *Organic Reactions*, Vol. 39, Wiley, Chap2 **1990**, 85.
- ²³ J. Santamaria, M. T. Kaddachi, C. Ferroud *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 781.
- ²⁴ W. Fahn, V. Kaiser, H. Schuebel, J. Stoekigt, B. Danieli *Phytochemistry* **1990**, 29, 127.
- ²⁵ a) F. Compennomme, M. A. Saleh, S. Van den Branden, S. Toppet, G. Hoornaert *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2386. b) J. P. Marino, R. D. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4642. c) C.-K. Chen, A. G. Hortmann, M. R. Marzabadi *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4829. d) D. H.

-
- R. Barton, A. Billion, J. Boivin *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1229.
- ²⁶ S. Andreades, E. W. Zahnow *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 16, 4181.
- ²⁷ T. Chiba, Y. Takata *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2973.
- ²⁸ K. Yoshida, H. Kitabayashi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 3693.
- ²⁹ K. Yoshida *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 11, 2116.
- ³⁰ a) T. Shono, Y. Matsumara, K. Tsubata *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2411. b) T. Shono, Y. Matsumara, K. Tsubata, K. Uchida *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2590.
- ³¹ H. U. Reissig *Electrochemistry in Selective Synthesis*, Organic Synthesis Highlights 1, VCH **1991**, 199.
- ³² a) R. Malassene *Thèse de l'Université de Rennes I*, **2001**. b) N. Girard *Thèse de l'Université de Rennes I*, **2005**.
- ³³ N. Cabedo, I. Andreu, M. C. R. de Arellano, A. Chagraoui, A. Serrano, A. Bermejo, P. Protas, D. Cortes *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1794.
- ³⁴ K. Komori, K. Takaba, J.-I. Kunimoto, *Heterocycles*, **1995**, 43, 1681.
- ³⁵ R. P. Polniaszek, C. R. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4859.
- ³⁶ a) M. W. Whaley, T. R. Govindarachi. The Pictet–Spengler Synthesis of Tetrahydroisoquinoléines and Related Compounds. In *Organic Reactions*; R. Adams, Ed.; John Wiley and Sons: New York, **1951**, vol. 6, p.151. b) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995** 95, 1797.
- ³⁷ K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7136.
- ³⁸ a) L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. R. Falck *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5941. b) L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. Y. Becker, V. Ramachadran *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2922. c) L. L. Miller, R. F. Stewart *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1580.
- ³⁹ T. W. Bentley, S. J. Morris *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5005.
- ⁴⁰ E. L. Eliel, S. H. Wilen in *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley and Sons:

New York, **1994**.

⁴¹ G. Bringmann, J.-P. Geisler, T. Geuder, G. Kunkel, L. Kinzinger *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 795.

⁴² a) M. Weyman, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz *Synthesis* **1997**, 1151. b) R. Appel *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863.

⁴³ F. Xu, B. Simmons, R.A. Reamer, E. Corley, J. Murry, D. Tschaen *J.Org.Chem.* **2008**, 73, 312.

⁴⁴ a) J. Drabowicz, B. Dudzin'ski, M. Mikołajczyk *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1231. b) J. Omelan'czuk, M. Mikołajczyk *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2687. c) J. Drabowicz, B. Dudzin'ski, M. Mikołajczyk, S. Colonna, N. Gaggero *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2267.

⁴⁵ T. C. Birdsall, G. S. Kelly *Alt. Med. Rev.* **1997**, 2, 94.

⁴⁶ A. Karimov, R. Shakirov *Chem. Nat. Comp.* **1993**, 29, 335.

⁴⁷ S. Pinet, P.-Y. Chavant, M.-T. Averbuch-Pouchot, Y. Vallée *J. Chem. Research* **2001**, 65.

⁴⁸ C. Hametner, M. Hemetsberger, M. Treu, K. Mereiter, U. Jordis, J. Fröhlich, *Eur. J. org. Chem.* **2005**, 404.

⁴⁹ A. Grajewska, M. Rozwadowska *Tetrahedron :Asymmetry* **2007**, 18, 557.

⁵⁰ R. Pedrosa, C. Andres, J. M. Iglesias *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 243.

⁵¹ A. Altomare, M.C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guargliardi, A. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 115.

⁵² G. M. Sheldrick, *SHELX97*, Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2), University of Göttingen, Germany, **1998**.

⁵³ L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1998**, 30, 565.

⁵⁴ L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 837.

Conclusion Générale

La première partie des travaux réalisés au cours de ces trois années de thèse a consisté à élaborer une nouvelle voie de synthèse par catalyse acide pour synthétiser différents systèmes hétérocycliques azotés ou oxygénés.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à souligner les propriétés propres au noyau 1,4-dihydropyridine qui est la version réduite en positions N-1 et C-4 d'un noyau pyridine. En effet, outre les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques bien connues de ces molécules, nous avons voulu montrer que ces systèmes possédaient des propriétés spécifiques d'un point de vue synthétique, comme leur grande tendance à l'oxydation en présence de certains métaux, leur propriétés réductrices, ou la réactivité propre de chacune des deux fonctions énamines dans le cas de 1,4-dihydropyridines non-symétriques.

Bon nombre de synthèses de 1,4-dihydropyridines par voie catalytique ont été reportées ces dernières années. En revanche, nous pouvons constater un nombre restreint d'approches conduisant à des 1,4-dihydropyridines non substituées en positions C-5 et C-6. Les seules voies de synthèses existantes à ce jour conduisent à des systèmes possédant un groupement phényle porté par l'atome d'azote.

Dans ce cadre, nous avons donc souhaité établir une méthode simple à mettre en œuvre et efficace pour la synthèse d'un grand nombre de substrats en utilisant des aldéhydes α,β -éthyléniques et des β -énaminoesters. Ces β -énaminoesters ont été synthétisés par condensation d'amines primaires et de β -cétoesters en présence de chlorures de fer (III) qui sont des acides de Lewis peu onéreux et peu toxiques.

La synthèse de 1,4-dihydropyridines a été effectuée par utilisation de trois types de catalyse acide, permettant d'activer la fonction carbonyle de l'aldéhyde:

- Une activation à l'aide d'acides de Lewis : dans ce cas, nous avons vu que les catalyseurs dérivés de triflates de lanthanides comme $\text{La}(\text{OTf})_3$ ou $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ étaient particulièrement actifs, et ceci grâce à l'absence de pouvoir oxydant.
- Une activation à l'aide de catalyseurs de type Polysilsesquioxane (POSS[®]). Ces composés de structure cage hybride organiques/inorganiques essentiellement composés de silicium et d'oxygène peuvent être associés à divers acides de Lewis, et exacerber ainsi leurs propriétés catalytiques. Dans ce cas, le dérivé de l'aluminium (POSS-Al), facilement accessibles, très

stables et peu onéreux, s'est avéré particulièrement intéressant et a abouti à de très bons résultats. Par ailleurs ce type d'approche pourrait conduire à la synthèse de 1,4-dihydropyridines activées par des catalyseurs supportés, et donc recyclables.

- Enfin, une activation à l'aide d'acides de Brønsted, en l'occurrence de nouveaux acides phosphoriques biaryliques synthétisés au laboratoire, a montré qu'il était possible de catalyser cette réaction efficacement et en l'absence de catalyseur métallique. De nombreuses 1,4-dihydropyridines ont été synthétisées, permettant d'apporter de la diversité structurale par variation des substituants en positions C-3 et C-4 (diversité de l'aldéhyde α,β -éthylénique), mais également en position *N*-1, par l'introduction de substituants phényles, benzyles ou aliphatiques.

La comparaison de ces trois types d'activation a montré que l'action des lanthanides était efficace en termes de cinétique de réaction, mais que leur utilisation conduisait dans certains cas à dégrader la 1,4-dihydropyridine finale. Dans ce contexte l'approche par organocatalyse s'avère donc la plus attrayante.

La synthèse de 1,4-dihydropyridines optiquement actives par catalyse acide étant un domaine encore inexploré, nous nous sommes intéressés à la synthèse de différents acides phosphoriques chiraux dérivés du (*S*)-(-)-BINOL (composé biarylique chirale par atropoisomérisation). Par un choix structural judicieux du catalyseur et des conditions opératoires, il a été possible d'effectuer la synthèse de 1,4-dihydropyridines chirales non racémiques avec des excès énantiomériques de 70%.

L'hydrogénation de 1,4-dihydropyridines *N*-benzyliques a été réalisée de manière soit partielle, soit totale par variation des conditions opératoires. Dans ce cas, nous avons pu noter une bonne stéréosélectivité de la réaction, ce qui ouvre des perspectives pour la synthèse de pipéridines naturelles optiquement actives.

Nous avons ensuite décrit la condensation de dérivés 1,3-dicarbonylés cycliques avec des aldéhydes α,β -éthyléniques en présence d'une quantité catalytique d'acide phosphorique. Cette réaction a alors conduit à des dérivés de type 2*H*-chroménones, avec de très bons rendements, résultant d'une condensation de Knoevenagel. Cette condensation conduit à un oxatriène intermédiaire qui se cyclise par une réaction électrocyclique de type [3+3]. L'extension de cette réaction à des β -cétoesters cycliques de type coumarine ou pyrones a également conduit aux composés attendus avec d'excellents rendements.

Les tests de catalyse énantiosélective ont ensuite montré sans ambiguïté qu'aucune induction stéréochimique n'était apportée lors de l'utilisation d'acides phosphoriques chiraux, ce qui peut être expliqué par le mécanisme mis en jeu, qui ne ferait pas intervenir le catalyseur chiral lors de la formation du centre stéréogène.

En revanche, l'hydrogénation catalytique ménagée ou totale de ces composés a permis d'aboutir à des 1-oxadécàlines sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Par extension de cette approche à des énamines cycliques, nous avons synthétisé des tétrahydroquinolones diversement substituées avec de bons rendements.

Plus globalement, l'ensemble de ces résultats a clairement mis en évidence la différence de réactivité entre les systèmes azotés ou oxygénés cycliques et leurs analogues acycliques. En effet, les résultats obtenus suggèrent que si des systèmes de type 4*H*-pyranes ou 1,4-dihydropyridines étaient obtenus respectivement par utilisation de β -dicétones ou β -énaminoesters acycliques, leurs analogues cycliques conduisent régiospécifiquement à des composés de type 2*H*-chroménones (noyau 2*H*-pyrane) ou tétrahydroquinolinones (noyau 1,2-dihydropyridine).

Indépendamment de ces travaux, nous avons abordé lors d'une seconde partie de cette thèse la synthèse de deux alcaloïdes naturels optiquement actifs, à savoir la (*R*)-Crispine A et la (*R*)-Bernumicine. Ces composés, qui possèdent tous deux un noyau tétrahydroisoquinoléine, ont été synthétisés grâce à l'élaboration de deux précurseurs chiraux non racémiques possédant un enchaînement α -aminonitrile. Ces α -aminonitriles sont préparés par cyanation anodique des amines correspondantes par électrolyse dans une cellule à compartiments non séparés à un potentiel contrôlé +1,0 V/ECS qui a été défini par une étude analytique réalisée par voltammétrie cyclique. Il est important de noter que le noyau catéchol s'oxyde à un potentiel de +1,4 V et qu'il est susceptible d'interférer avec le processus d'oxydation de l'atome d'azote. L'oxydation conduit alors à un ion iminium qui est piégé *in situ* par les ions cyanure présents dans le milieu d'électrolyse. L' α -aminonitrile est obtenu en une seule étape avec un rendement de 80% et sous la forme d'un seul énantiomère qui est susceptible de s'épimériser spontanément dans le CDCl₃ ou lentement dans le C₆D₆. Par la suite, une séquence alkylation-réduction a été réalisée sur cet α -aminonitrile pour conduire à des isoquinoléines substituées en position C-1 par des chaînes alkyles convenablement substituées. La (–)-crispine A ainsi que la (–)-Bernumicine sont obtenues avec des excès énantiomériques proches de 80%. Une

recristallisation de la (–)-crispine en présence d'acide *L*-dibenzoyltartrique permet l'obtention du sel correspondant dont la pureté énantiomérique est supérieure à 95%. La même stratégie de synthèse a conduit à synthétiser la (*R*)-(–)-Bernumicine avec un excès énantiomérique de 90%. Ces excès énantiomériques ont été mesurés par RMN ^1H en utilisant un acide thiophosphinique chiral de configuration absolue *R* synthétisé au laboratoire.